UNIVERSITE DE STRASBOURG — FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1942 — N° 29

THÈSE

présentée pour le Doctorat en médecine

par

Marie-Madeleine GEX

née à PARIS (Seine) le 11 Janvier 1902

Ingénieur-chimiste I. S. C.

Licenciée ès sciences physiques

Assistante à l'Institut de Physique biologique de la Faculté de Médecine de Strasbourg

RECHERCHES SUR LE COEFFICIENT-TAMPON DU SERUM HUMAIN

et sur ses relations avec l'état pathologique

Président : M. VLES, Professeur

IMPRIMERIES MONT-LOUIS
57, RUE BLATIN, 57
CLERMONT-FERRAND

UNIVERSITE DE STRASBOURG FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1942 N° 29

THÈSE

présentée pour le Doctorat en médecine

par

Marie-Madeleine GEX

née à PARIS (Seine) le 11 Janvier 1902

Ingénieur-chimiste I. S. C.

Licenciée ès sciences physiques

Assistante à l'Institut de Physique biologique de la Faculté de Médecine de Strasbourg

RECHERCHES SUR LE COEFFICIENT-TAMPON DU SERUM HUMAIN

et sur ses relations avec l'état pathologique

Président : M. VLES, Professeur

IMPRIMERIES MONT-LOUIS
57, RUE BLATIN, 57
CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	A. Forster ✻ ✪ I.
Assesseur		P. Rohmer ✻ ✪ I.

PROFESSEURS TITULAIRES

Clinique médicale B	MM.	Ambard ✻ ✪ I.
Embryologie et Tératologie		Ancel ✻ ✪ I.
Clinique neurologique		Barré ✻ ✪ I.
Histologie		N.
Clinique O. R. L.		N.
Anatomie		Forster ✻ ✪ I.
Thérapeutique chirurgicale		Fontaine ✪ A.
Chimie biologique		Nicloux O. ✻ ✪ I.
Hygiène et Bactériologie		Oberling ✻ ✪ I.
Clinique dermatologique		Pautrier O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiâtrique		Pfersdorff ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique		Redslob ✻ ✪ I.
Clinique d'obstétrique et maladies des femmes.		Keller ✻ ✪ I.
Clinique infantile		Rohmer ✻ ✪ I.
Physiologie		N.
Pharmacologie et Médecine expérimentale		Schwartz ✪ I.
Médecine légale et Médecine sociale		Simonin ✻ ✪ A.
Hydrologie et Climatologie		Vaucher ✻ ✪ I.
Physique biologique		Vlès ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale B		Weiss ✻ ✪ A.
Clinique médicale A		N.
Anatomie pathologique		N.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie	MM.	Aron ✻ ✪ I.
Anatomie		Bellocq ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique		Géry ✪ I.
Clinique médicale A		Hanns O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiâtrique		Gelma ✪ I.

CHARGES DE COURS ET AGREGES

MM. Callot.
Kayser ✪ A.
Romey O. ✻ ✪ A.
Tclasne.
Klein.
Reiss ✪ A.
Sacrez.
Ginglinger.
MM. Humbert ✻ ✪ A.
Warter.
Thivolle ✪ A.

CHARGE D'UN COURS COMPLEMENTAIRE

M. Roederer ✪ I.

PROFESSEURS HONORAIRES

M. Chavigny C. ✻ ✪ I.
M. Stolz ✻ ✪ I.
M. Weill ✻ ✪ I.
M. Leriche O. ✻ ✪ I.
M. Bouin ✻ ✪ I.

AGREGES LIBRES

M. Simon ✻ ✪ A.
M. Kreiss ✪ A.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543525_0026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A qui je dois tout.

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma filiale affection.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE,
LE DOCTEUR LOUIS ARNAUDET

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE,
LE DOCTEUR JEAN ARNAUDET

Qui m'ont élevée, et m'ont inculqué le goût et le respect de la profession médicale.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur VLES

Professeur de Physique biologique
à la Faculté de Médecine de Strasbourg

Membre correspondant à l'Académie de Médecine

Dont l'admirable enseignement, au cours de vingt-deux années, m'a marquée de la plus profonde empreinte, et a déterminé mon orientation scientifique.

En témoignage de respectueuse gratitude et de fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur FORSTER

Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur d'Anatomie à la Faculté

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de faire partie de notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour la très grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A Monsieur le Professeur THIVOLLE

Agrégé de Chimie biologique
à la Faculté de Médecine de Strasbourg

En remerciement des excellents conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer.

A Monsieur le Professeur REISS

Agrégé de Physique biologique
à la Faculté de Médecine de Strasbourg

En témoignage de la cordiale sympathie qu'il m'a marquée au cours de vingt années passées dans le même laboratoire.

A Monsieur le Docteur R. WAITZ

Ancien Professeur Agrégé
à la Faculté de Médecine de Strasbourg

En souvenir de longues discussions qui ont été pour moi un enseignement plein de fruit.

A Monsieur le Docteur CHAUMERLIAC

Professeur à l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand

Dont la grande expérience clinique a été pour moi un guide précieux dans ce travail.

AVANT-PROPOS

Le Professeur VLES qui, depuis 1920, observait avec DE COULON des modifications pathologiques du point isoélectrique du sérum humain, avait, en 1927, attiré notre attention sur l'intérêt que pourrait avoir le coefficient-tampon de ce sérum. En 1936 le Professeur WAITZ nous a demandé d'étudier quelques maladies sanguines (leucémies, maladie de HODGKIN, maladie de BIERMER, lymphosarcomes, hémogénie...) et accessoirement, à titre de comparaison diverses autres affections. Depuis le repli, en 1940, de l'Institut de Physique biologique à Clermont-Ferrand nous avons suivi l'enseignement hospitalier du Professeur CHAUMERLIAC ; nous nous sommes particulièrement attachée avec lui à l'étude des néphrites et de l'ulcus gastro-duodénal ; nous avons en cours des recherches sur le diabète. Pour la partie chimique, le Professeur THIVOLLE a bien voulu nous effectuer la plupart des dosages de ce travail. Nous tenons aussi à remercier les Professeurs HANNS, ROHMER, et WARTER qui nous ont fourni le sang de quelques-uns de leurs malades, et le docteur ADNOT qui, à Strasbourg, nous a fait quelques dosages chimiques. Enfin nous ne pouvons oublier que l'animateur de ce travail, qui nous a conseillée et pénétrée de son enseignement, est le Professeur VLES, dont nous sommes l'élève depuis vingt ans. En remontant plus haut, que notre hommage respectueux et reconnaissant aille à la mémoire du Professeur P.-Th. MULLER, le grand physico-chimiste alsacien, qui nous a initiée à l'Electro-chimie.

Nous tenons à remercier nos condisciples de laboratoire : le Professeur REISS, M^lle^ le Docteur ACHARD, camarades de 20 ans, M^lle^ le Docteur SCHUHLER, qui a collaboré pour une part avec nous, à tous présents ou absents, qui par leurs conseils avisés, leur cordialité, leur bonne humeur, et leur goût pour la recherche, ont su entretenir dans ce laboratoire une atmosphère de gaîté et d'ardeur pour la conquête de la vérité.

INTRODUCTION

Le sang est le lieu d'échanges incessants entre le milieu extérieur et les tissus. Par son plasma et par ses éléments figurés, il véhicule des substances assimilées vers les cellules qui les adaptent à l'organisme, et à l'inverse il transporte les molécules catabolisées vers les organes excréteurs qui les rejettent au dehors. Par ce double rôle, le sang est le reflet des phénomènes qui se déroulent dans l'intimité des tissus ; de là vient l'habitude de s'adresser fréquemment à lui, et ne particulier au sérum, pour élucider des processus morbides généraux.

Les publications de ces vingt dernières années ont montré que le sérum n'est pas un simple mélange de sels minéraux et de substances organiques, mais qu'il est un système compliqué dans lequel protides, lipides et glucides forment des associations : des « complexes ».

Or, ces assemblages sont d'une stabilité très précaire, leur équilibre est perturbé à l'occasion du moindre événement physio-pathologique, aussi de nombreux auteurs ont-ils tenté de tirer de leur étude des applications cliniques : soit une méthode de diagnostic, soit un index caractérisant la cinétique de l'évolution d'un processus morbide.

Pour mettre en évidence des édifices aussi fragiles que le sont les complexes, les méthodes physico-chimiques sont les méthodes de choix. Parmi elles, il en est de très délicates, sensibles aux moindres accidents physiologiques ; ce sont celles qui servent aux recherches théoriques sur la structure du sérum. D'autres, moins fines, se bornent à départager entre « états presque normaux » et « états franchement pathologiques » : ce sont celles qui, en raison de cette sensibilité moindre, peuvent être plus commodément utilisées dans la clinique. La mesure du coefficient-tampon rentre dans cette dernière catégorie, aussi nous sommes-nous proposée de l'appliquer à l'étude de l'évolution de diverses affections pathologiques.

Le présent travail a été entrepris il y a quinze ans, au moment où VLES venait de réaliser la technique de pH à l'Antimoine en différentiel. Pour obtenir une courbe de coefficient-tampon avec une précision de détails suffisante, et dans un délai

assez bref pour être à l'abri de phénomènes de vieillissement du sérum, seule cette technique, par sa rapidité et l'absence de courant gazeux, pouvait être utilisée. Nous avons donc commencé par entreprendre une mise au point de l'électrode d'Antimoine en vue de la courbe de neutralisation du sérum.

Technique en mains, nous avons d'abord réuni une collection de cas de malades pour voir à quelles variations tant individuelles que pathologiques on pouvait s'attendre, et quelles étaient les grandes caractéristiques sur lesquelles nous devions fixer notre attention.

Les sérums étant catalogués en types, nous avons recherché alors auxquels des constituants sanguins se rapportaient les caractéristiques fondamentales du coefficient-tampon. On sait que le pouvoir tampon du sérum est presque entièrement assuré par les bicarbonates et les protides. Nous avons d'abord recherché les relations qui existent entre la réserve alcaline et la courbe de coefficient-tampon ; nous avons ensuite fixé la part relative des bicarbonates et des protides ; nous avons enfin tenté d'analyser l'état des complexes protidiques par leur courbe de coefficient-tampon.

Le rôle des principaux constituants sériques étant élucidé, nous avons tenté d'en faire une application à la clinique.

Le présent exposé résume cet ensemble de recherches et est divisé en huit chapitres.

Dans le *chapitre premier*, nous ferons un exposé bibliographique des travaux antérieurs aux nôtres. *Au chapitre II*, relatif à la technique, nous décrirons les conditions d'extraction et de conservation du sérum, la technique potentiométrique et la méthode de calcul du coefficient-tampon. Au *chapitre III*, nous indiquerons les grands types de courbes du coefficient-tampon du sérum, et accessoirement nous comparerons les résultats obtenus avec ceux fournis par le liquide céphalo-rachidien, des exsudats, des transsudats, et des éléments figurés du sérum. Le *chapitre IV* sera divisé en deux parties : la première traitera de l'intervention de la réserve alcaline, et accessoirement du rôle de l'urée et du chlore ; dans la seconde, nous déterminerons la courbe de coefficient-tampon et les constantes de dissociation des protides extraits du sérum. Enfin, aux *chapitres V, VI et VII*, nous exposerons les réultats obtenus dans quelques affections pathologiques, en particulier les maladies sanguines et les néphrites, et nous essayerons d'en extraire des données pouvant servir au pronostic. Au *chapitre VIII*, nous tirerons les conclusions générales de l'ensemble.

Plus de cent sérums ont été étudiés jusqu'à ce jour ; la partie technique est établie avec une sécurité suffisante ; la partie théorique est élucidée dans ses grandes lignes ; la partie clinique n'est qu'à ses commencements, et nous espérons qu'avec patience et persévérance nous la mènerons à bonne fin.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Dans le but de poser un diagnostic ou de suivre l'évolution d'une affection, divers auteurs ont exploré le coefficient-tampon, (1) tout d'abord celui du sérum total, ensuite celui des protides sériques. Nous résumerons rapidement ici les résultats auxquels ils ont abouti.

I. — COEFFICIENT-TAMPON DU SERUM TOTAL

Le coefficient-tampon du sérum a été peu étudié. Le premier travail en date remonte à Hans MOSER (1), en 1927, qui s'est aperçu que le pouvoir tampon du sérum était plus bas chez les éclamptiques que chez les femmes gravides normales. Cet auteur n'a d'ailleurs pas calculé le coefficient-tampon ; il s'est contenté de faire la comparaison avec des mesures de pH trop espacés.

Nous-même avons publié nos premiers résultats en 1927 (22).

Par la suite, le premier travail important est celui de EIRICH et SINNREICH (2) qui voulant tenter une étude très complète du sang, sont partis de 140 sujets normaux ou pathologiques, et ont déterminé la vitesse de sédimentation des globules, la viscosité du plasma, celle du sérum, la conductibilité, le point isoélectrique, le quotient albumineux, et la courbe de neutralisation du sérum. De cet énorme ensemble, il ressort simplement la conclusion que toutes les propriétés physico-chimiques étudiées passent par une valeur singulière au point isoélectrique. Il semble que les auteurs aient été débordés par leur trop vaste

(1) Voir la définition p. 27.

entreprise. Ainsi les pointés des courbes de neutralisation sont déterminés avec des intervalles d'au moins une unité de pH, de sorte que les accidents intéressants sont demeurés inaperçus. Du point de vue théorique, ces auteurs ont employé l'électrode à quinhydrone d'après la méthode de compensation, conditions de mesures qui ne nous paraissent pas assez pratiques pour permettre un nombre de déterminations suffisant. Enfin, ce qui nous semble plus grave, ils ont traité le sérum par HCl et titré en retour par NaOH ; or, le pH le plus bas réalisé par eux est pH 2, c'est-à-dire qu'il y a toutes chances pour que les protides sériques aient été profondément modifiés par un pareil traitement. EIRICH et SINNRICH n'ont à peu près rien tiré de leurs résultats, ils ont simplement trouvé que, dans certaines affections, la pente générale de la courbe de neutralisation du sérum est plus élevée que chez le normal. Comparant une bronchite à une pneumonie, ils ont pensé qu'il y aurait peut-être là un procédé sensible à la gravité et à la durée d'évolution d'une affection.

PAULI et WALKO (3) déterminent $\frac{\Delta E}{\Delta q}$, ΔE étant la variation de potentiel obtenue par une quantité d'acide Δq : en somme ils étudient l'inverse du coefficient-tampon. Ils considèrent que le point intéressant est le moment où $\frac{\Delta E}{\Delta q}$ est maximum. Il ne semble pas qu'ils aient obtenu des résultats relatifs à la pathologie.

A vrai dire, la détermination du coefficient-tampon du sérum s'est montrée assez décevante ; les techniques de mesures du pH sont longues, le sérum vieillit rapidement, et le chercheur se trouve en face du dilemme : ou faire de bonnes déterminations de pH mais trop peu nombreuses, ou faire des déterminations en nombre suffisant, mais sur un sérum qui n'est plus identique à lui-même. D'autre part, l'interprétation même des courbes de coefficient-tampon est difficile, parce que dans le sérum il y a diverses substances tampon dont il n'est pas aisé de départager les rôles. Aussi différents auteurs, dans le souci d'avoir des milieux mieux définis, plus simples, et moins altérables, se sont-ils adressés aux protides sériques dont le pouvoir tampon avait déjà été longuement étudié.

II. — COEFFICIENT-TAMPON DES PROTIDES SERIQUES

L'étude du coefficient-tampon des protides a tout d'abord été entreprise dans le but théorique d'analyser la structure de la molécule protidique. Par la suite, s'étant aperçus au moyen de techniques diverses, que l'état des protides sériques changeait avec la morbidité, les auteurs ont cherché à mettre en évidence ces modifications par l'étude du coefficient-tampon.

Nous étudierons successivement, selon les dates de publication, les recherches d'ordre théorique et celles d'ordre pratique.

1° **Recherches théoriques.** — La faculté qu'ont les protides de fixer les acides et les bases et de s'opposer à la variation du pH avait été démontrée depuis fort longtemps (d'après COHN (4), en 1898, par BURGARSKY), dans des recherches théoriques sur la structure des édifices protidiques. Le premier point qui ait intéressé les chercheurs (COHN, VAN SLYKE) (5) a été de savoir quelle est la quantité d'acide ou de base (*capacité tampon*) capable de se combiner à un gramme de protide amené à un pH déterminé, pratiquement le pH où son pouvoir tampon devient nul (MOSER HANS). Avec cette donnée, connaissant la concentration des acides aminés contenus dans le protide considéré, les auteurs pensaient en tirer des notions sur la quantité de liaisons aminées ou acides libres, et inversement la quantité de celles qui étaient engagées dans les liaisons polypeptidiques. Cette capacité tampon déterminée, les auteurs se sont préoccupés d'établir des courbes de coefficient-tampon des protides correspondants et de confronter leurs résultats. COHN donne une revue d'ensemble sur l'état de la question en 1925. Dans le but qui nous intéresse, nous retiendrons la comparaison des courbes de neutralisation de la sérum-albumine obtenues par COHN et cinq groupes d'auteurs différents. Négligeant toute la partie moyenne des courbes, de pH 5 à pH 9, il observe que pour les pH extrêmes, tous les résultats présentent un bon accord et indiquent deux pK, l'un à pH 3,16 et l'autre à pH 11,10.

Quant à l'ensemble des protides, tous ont deux pK, l'un compris entre 2,8 et 3,7, et l'autre entre 10,2 et 11,1. COHN conclut qu'il s'agit là de groupes d'acides aminés peu différents dont les valences sont libres.

La zone moyenne de pH n'a été étudiée qu'à grands traits. Pour la sérumalbumine, il ressort de la plupart des courbes que cette substance posséderait un pK voisin de 6 ; cependant, d'après les valeurs de HASTINGS, ce pK serait voisin de 7. Nous verrons que le premier de ces résultats sera retrouvé par SCHULZ et ETTISCH (6), alors que le dernier est d'accord avec des mesures effectuées par nous-même. COHN néglige les pK de cette zone considérant qu'ils n'appartiennent pas aux acides aminés, mais aux liaisons polypeptidiques qui subissent l'influence des groupes voisins.

En 1928, VAN SLYKE précise à nouveau la capacité tampon de la sérine et de l'euglobuline diluées à 7 0/00, et trouve qu'entre pH 6,8 et 7,8 la quantité de NaOH fixée est proportionnelle au pH.

En 1933, SCHULZ et ETTISCH, cherchant à nouveau à analyser les protides par leur courbe de neutralisation, font d'abord remarquer que ces substances sont très sensibles aux alcalis et sont susceptibles d'engager avec eux deux types de réactions qui se succèdent dans le temps. La première, très rapide, s'effectue en quelques secondes, c'est une simple neutralisation : elle est réversible et suit la loi des masses. La seconde est plus lente, elle n'est pas réversible parce qu'elle attaque profondément la molécule protidique. C'est cette dernière réaction qu'il importe d'éviter. Les auteurs ont alors remarqué que la courbe de neutralisation d'un composé est la somme des courbes de neutralisation de chacune des valences qui sont entrées en jeu, et ils démontrent que la courbe expérimentale de la sérumalbumine peut se calculer avec une approximation suffisante comme étant la somme de cinq valences libres : deux acides à pH 1,9 et 3,8, et deux basiques à pH 9,98 et 12,24, et une de caractère indéterminé à pH 6. SCHULZ et ETTISCH essaient d'identifier au moyen de ces résultats à quels acides aminés appartiennent les valences libres.

Il nous semble que les interprétations de ces différents auteurs risquent d'être parfois un peu téméraires. Un acide aminé, même possédant une valeur libre, ne garde pas nécessairement dans le corps de la molécule protidique une individualité physico-chimique aussi marquée qu'on a parfois voulu le croire.

2° **Applications à la pathologie.** — En 1937, GLASS (7) a déterminé la capacité tampon de la sérine et de l'euglobuline

extraites par précipitation au sulfate d'Ammonium, et purifiées par électrodialyse. Après avoir déterminé sur le sérum normal les limites des écarts physiologiques, cet auteur a montré que dans diverses affections pathologiques, néphrites, cirrhoses, etc., la capacité tampon peut augmenter de 25 et même 30 %, et a tiré de ces résultats une théorie sur le mécanisme de certaines acidoses. Enfin, réunissant un ensemble de données sur la vitesse d'hydrolyse des protides et le rôle de ceux-ci dans la pression oncotique ou la réaction de TAKATA ARA, il arrive à la conclusion que la morbidité peut faire apparaître des complexes lipidoprotidiques différents de ceux du sujet normal, et en particulier des albumines possédant des teneurs variées en tryptophane.

La même année, PIETTRE (8) a extrait par sa technique à l'acétone les globulines, la myxoprotéine, et la sérine, dont il a tenté de déterminer le coefficient-tampon. Cet auteur n'a exploré que les parties extrêmes, haute et basse, de l'échelle des pH, et encore n'a-t-il fait que des déterminations très espacées. Dans ces conditions, à part deux points, l'un correspondant à une concentration en HCl centième normal, l'autre à la même concentration en NaOH, les deux branches de courbe se sont montrées régulièrement croissantes, et, bien que plus élevées que la courbe de l'eau, ont reproduit l'allure générale de celle-ci. PIETTRE en a tiré la conclusion que les protides sériques ne se combineraient pas aux acides ni aux bases, mais fixeraient ces réactifs par simple adsorption. Le rôle tampon attribué jusque-là aux protides devrait, d'après PIETTRE, être réservé aux impuretés minérales ou organiques que les méthodes d'extraction employées jusque-là avaient été incapables d'éliminer parfaitement.

L'opposition des résultats de GLASS et de PIETTRE ouvre le débat de savoir si la sérine et les globulines, envisagées comme noyaux fondamentaux, gardent ou perdent leur intégrité en face de processus morbides.

3° **Morbidité et modifications des protides sériques.** — Cette discussion déborde le cadre d'un simple problème de techniques, mais embrasse le chapitre très large de la pathogénie des œdèmes. On sait que, dans la néphrose lipoïdique, par exemple, les deux phénomènes : quotient albumineux inversé, et œdème, se trouvent le plus souvent associés. La formation de l'œdème a

été expliquée par une baisse de la pression oncotique, et il a été démontré que, des deux protides sériques fondamentaux, c'est la sérine qui en porte la plus grande responsabilité (voir par exemple GOVAERTS [9]). Cependant l'hyposérinémie ne détermine pas obligatoirement l'œdème, ces deux facteurs ont une indépendance relative .On a été ainsi conduit à penser qu'il pourrait y avoir deux sérines différentes, et divers travaux ont été entrepris pour les mettre en évidence.

En 1932, METZGER, (10) reprenant l'étude de SORENSEN, d'après lequel on peut isoler dans la sérine deux fractions dont l'une, à l'inverse de l'autre, est riche en tryptophane et pauvre en cystine, a trouvé chez différents sujets pathologiques que le rapport sérine-globuline n'est inversé que pour les sérines riches en tryptophane ou pauvres en cystine. Sans conclure à l'existence de sérines différentes, METZGER a pensé que les sérums pouvaient se distinguer entre eux par un taux plus ou moins élevé en l'une des fractions constitutives de l'albumine. Cette conclusion a été admise par GLASS et différents auteurs. Or, il y a quelques mois le problème est redevenu d'actualité à la suite du travail de MACHEBŒUF et TAYEAU (11). Ces derniers ont montré que les albumines des sérums de sujets atteints de néphrose lipoïdique ne diffèrent de celle des sujets normaux ni par leur point isoïonique (technique de SANDOR), ni par leur action sur les équilibres de membrane, et ils ont conclu que tout ce qui avait semblé en faveur de l'existence de modifications pathologiques de la sérine, reposait sur une simple faute de technique par laquelle les protides avaient été imparfaitement délipidés. Une étude parallèle des globulines, dont personne ne conteste la pluralité, a montré que le sérum des néphrosiques est riche en euglobuline et pauvre en pseudoglobuline et qu'en règle générale, les *complexes protido-lipidiques sont plus solides chez ces malades que chez les sujets normaux.* Ce qui à notre avis est tout de même l'indication d'une modification de structure, peut-être trop faible pour être décelée par des équilibres de membranes ou la mesure du point isoïonique ; cependant reconnaissable par le spectre d'absorption ultraviolet (94).

4° **Conclusions. Plan du présent travail.** — Dans le travail que nous présentons ici, nous avons essayé de garder un juste milieu entre les difficultés.

1° La zone de pH qui encadre le pH physiologique (7,35)

est *a priori* la plus intéressante, et c'est elle que nous nous sommes proposée d'étudier, en l'étendant de pH 5 à pH 9. C'est aussi entre ces deux limites qu'évolue le plus fréquemment le point isoélectrique fondamental du sérum, point $_{\alpha}$. Or COHN (*loc. cit.*) a montré que les pK de cette région sont sous la dépendance des liaisons internes des polypeptides ; ils doivent donc être *a priori* les plus sujets à changements, et ce sont ceux que nous devons justement étudier. Toutes ces considérations nous ont ainsi conduite à explorer le coefficient-tampon précisément dans la région des pH que la plupart des auteurs avaient négligée.

Enfin, les impuretés minérales ou organiques qui accompagnent les protides ont, en dehors de l'acide carbonique qu'il est facile d'identifier, un pouvoir tampon pratiquement nul entre pH 5 et 9. Ces conditions nous mettent donc à l'abri des critiques élevées par PIETTRE au sujet de ces substances.

2° Le débat de savoir si ce sont les complexes lipidiques ou les protides eux-mêmes qui sont touchés dans les processus morbides, ne nous ayant pas paru suffisamment tranché, nous avons étudié successivement des sérums entiers, des protides précipités mais non débarrassés de sels et de lipides, et enfin des protides extraits à l'acétone par la technique de PIETTRE. La comparaison des résultats sera exposée dans les chapitres qui vont suivre.

CHAPITRE II

TECHNIQUES

I. — RECOLTE DU SERUM

Le sang est prélevé sur le sujet à jeûn, par ponction veineuse au pli du coude ; on recueille une dizaine de cm^3 dans un tube sec, étroit, d'environ 15 mm de diamètre. Il est indispensable de n'y ajouter aucune substance étrangère, anticoagulants, etc. On laisse ensuite la coagulation se produire spontanément avec la technique indiquée par VLES (12) : 1 heure 1/2 en étuve à 37-38°, puis 3 h. 1/2 en glacière. Le caillot est alors séparé, et le sérum centrifugé pendant un quart-d'heure. La détermination du coefficient-tampon est commencée 7 heures après la ponction.

Ces conditions horaires doivent être soigneusement respectées. Ainsi que l'a montré VLES, il se produit des échanges au contact sérum-caillot ; de plus, même séparé du caillot et conservé en glacière, le sérum subit en quelques heures des modifications de « vieillissement » (départ de CO^2, etc.) que nous étudierons plus loin (p. 51).

II. — COURBE DE NEUTRALISATION

On sait que la courbe de coefficient-tampon (CT) ne se mesure pas directement, mais se calcule à partir de la courbe de neutralisation que nous allons décrire tout d'abord.

1° **Principe.** — La courbe de neutralisation est le chemin de pH que parcourt une quantité fixe de solution (ici sérum) à laquelle on fait subir des additions successives d'acide ou de base. Pour le sérum, nous avons trouvé commode d'amener celui-ci, au moyen de NaOH ajoutée en bloc, à un pH initial voisin de 9. Nous abaissons ensuite progressivement le pH jusqu'à 5 avec de petites quantités d'HCl titré.

Le pH est mesuré potentiométriquement au moyen de l'électrode à Antimoine montée en différentiel.

Ce qu'il faut :

a) **Matériel.** — Un *potentiomètre.* Nous en avons utilisé de divers types : Chauvin-Arnoux avec galvanomètre à cadre mobile ; type à fil et type physico-chimique ; Prolabo ; Cambridge à lampe. Bien que ces appareils nous aient donné satisfaction, nous recommandons plus particulièrement le potentiomètre à lampe Cambridge en l'entourant (technique Vles) d'une cage de Faraday pour éviter les actions parasites.

2 électrodes à calomel (constructeur Volck), type Vles-Vellinger, l'une avec vase à entonnoir (type Vles) destinée au sérum ; l'autre (fig. 1) avec vase cylindrique destinée à l'HCl N/10 de référence.

1 paire d'électrodes d'Antimoine (technique du n° 14).

1 chronomètre, ou une montre à secondes.

1 microburette au 1/100 de cm³ pour HCl N/10.

1 micropipette pour NaOH N/1.

1 pipette de 3 cm³ pour le sérum.

1 agitateur.

Un morceau de *toile émeri n° 0.*

1 bouchon : tube de caoutchouc fermé par un morceau de baguette de verre.

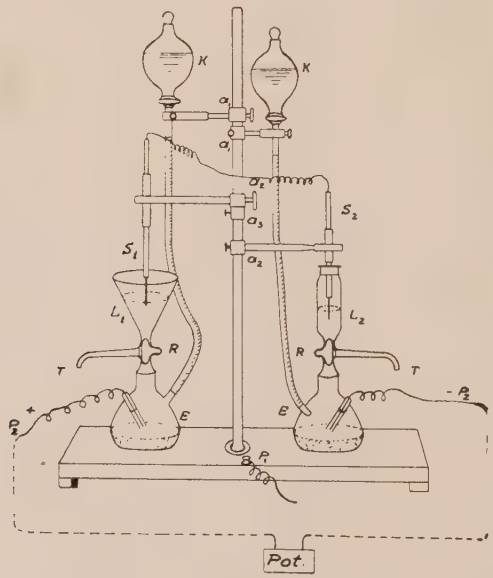

Fig. 1. — *Schéma d'électrode à antimoine en différentiel de VLES.*

b) **Réactifs.** — HCl 0,07 à 0,08 N titré. Il y a intérêt à employer HCl aussi concentré que possible pour éviter une trop grande dilution du sérum. Au taux indiqué, il faut en moyenne environ 1 cm³ d'HCl par cm³ de sérum pour franchir la zone de pH de 9 à 5.

3 tampons échelonnés entre pH 2 et 9,2 dont le pH a été soigneusement déterminé à l'électrode à Hydrogène.
NaOH grossièrement 0,9 N.

3° **Mode opératoire.** — La technique de mesure du pH à l'Antimoine a été minutieusement décrite (14), nous renvoyons au mémoire qui en traite.

Une fois l'étalonnage de l'Antimoine réalisé, le vase à entonnoir rincé est presque entièrement vidé, une goutte d'eau assure la continuité liquide avec le vase au calomel. Le robinet à trois voies (de jonction du calomel et de la solution de pH) est définitivement mis en position oblique de façon à éviter tout passage possible de liquide d'un vase dans l'autre. La conduction électrique est assurée par les traces de chlorure de Potassium qui imprègnent le pourtour de la carotte du robinet. Un tube de caoutchouc, fermé par un bouchon, obture le bec déversoir et s'oppose à toute fuite éventuelle de liquide.

On verse alors *3 cm³ du sérum* à étudier dans le vase à entonnoir, et ajoute 2 gouttes de NaOH normale ; on agite ; et procède à la mesure du potentiel suivant la technique connue. Celle-ci effectuée, on ajoute *0,06 à 0,09 cm³ d'HCl titré*, et continue ainsi de suite.

En vue du calcul du coefficient-tampon, il est recommandé de construire la courbe de neutralisation avec des coordonnées telles que les régions de pH les plus intéressantes se présentent avec une pente de 45° environ. Par exemple, 1 cm. pour 0,2 pH et 1 cm. pour 0,2 cm³ HCl.

4° **Précautions particulières relatives à la courbe de neutralisation du sérum et de divers autres produits biologiques.** — En outre des recommandations précédemment indiquées (14), le sérum exige des précautions techniques particulières qui sont de mise pour divers autres produits biologiques. Ces précautions tiennent les unes au *vieillissement* du sérum, les autres aux réactions engagées par l'air ambiant et par l'HCl ajouté ; toutes deux commandent des conditions horaires contradictoires. Afin de rendre les résultats comparables, nous avons été obligée de nous en tenir à une cote mal taillée, et d'opérer dans des *conditions standard*, que nous indiquerons ici.

1° *Vieillissement.* — Nous nous en sommes tenu aux conditions horaires choisies par Vles pour la cataphorèse. La courbe de neutralisation est commencée *7 heures après la ponction veineuse.* Une tolérance de 30 minutes en plus peut à la rigueur être accordée. L'intervalle de pH 9 à 5 doit être franchi entre *3 h. 30 à 4 heures*, avec une limite encore acceptable de 30 minutes en plus ou en moins.

2° *Action de l'air ambiant.* — Une action de l'air est mise en jeu par la *durée totale de la neutralisation,* qui vient d'être fixée, le mode d'*agitation* après chaque addition d'HCl, la *longueur de l'électrode de Sb immergée.*

L'agitation doit être aussi régulière que possible : nous brassons le liquide, en *évitant la formation de mousse,* par *100 tours d'agitateur.* Tous les 20 tours, celui-ci est enfoncé dans le fond du vase-entonnoir pour y renouveler le liquide.

La *longueur de Sb immergé* intervient probablement par des questions de dessication et d'oxydation à l'air. On constate que, si entre deux mesures successives, le Sb est moins immergé dans la seconde que dans la première, il y a une brusque élévation du potentiel, vraisemblablement attribuable à l'action de l'air sur la pellicule de sérum restée adhérente à l'Antimoine non immergé. On pare à cette difficulté en repérant la *hauteur maxima à laquelle doit se retrouver l'électrode après chaque sortie du liquide.* Un anneau-butoir *a3,* fixé à la tige support, et sur lequel s'appuie la pince de maintien de l'électrode de Sb ramène celle-ci à une même position.

3° *Action de l'HCl.* — L'HCl engage à la fois des réactions chimiques et des modifications physiques du sérum. Non seulement il *neutralise* les valences basiques, mais il *déplace* des constituants *volatiles,* moins forts que lui, et enfin provoque la *floculation* des colloïdes sériques.

Ces diverses réactions, qui s'effectuent dans un temps fini, déterminent des variations de potentiel « *retours en arrière* » avant d'atteindre leur équilibre. Une opération correcte en toute rigueur exigerait des conditions horaires incompatibles avec la fraîcheur désirée pour le sérum. Devant cette double difficulté, le procédé consiste à *n'ajouter à la fois que de petites quantités d'HCl,* et à reproduire toujours les mêmes conditions de temps et d'agitation précédemment indiquées.

Les volumes d'HCl ajoutés pour chaque variation de pH doivent rester constants au cours d'une même courbe de neutralisation. En début de mesure, c'est-à-dire entre pH 9 et 8, on « tâte » son sérum, et lui ajoute pour chaque variation de pH un *volume d'HCl* (0,06 à 0,09 cm^3) *tel que la variation de potentiel produite soit de 6 à 7 millivolts.* Et par la suite, on s'en tient à cette *même quantité,* quelle que soit la variation de potentiel obtenue.

Cette cote mal taillée s'obtient peut-être parfois au détriment des faits réels, en particulier elle ne laisse pas toujours aux constituants volatiles le temps de s'équilibrer avec l'atmosphère ambiant, nous en verrons un exemple au chapitre des bicarbonates (p. 39). Quoi qu'il en soit, elle ménage la fraîcheur du sérum et permet de comparer les divers échantillons entre eux.

Dans les conditions précédemment décrites, le potentiel s'équilibre rapidement dans les 3 à 4 minutes requises, et la courbe de neutralisation ne présente pas d'irrégularités ; nous en donnons un exemple par la figure 2.

Remarque. — Il est inutile de souligner que, lorsque l'on veut comparer deux échantillons d'un même sérum, deux opérateurs doivent les traiter en même temps et avec la même régularité.

III. — CALCUL DE LA COURBE DE COEFFICIENT-TAMPON

Le coefficient-tampon (CT) est la dérivée de la courbe de neutralisation, dans laquelle la quantité de réactif (acide ou base) est exprimée en équivalents-grammes par 1 cm³ de solution. Soient V le volume du sérum, q le volume d'HCl de normalité n, le CT est $T = \frac{\Delta q \quad n}{\Delta \text{ pH } V}$. La détermination de la dérivée $\frac{\Delta q}{\Delta \text{ pH}}$ se fait par la méthode graphique.

Pour cette détermination, nous choisissons un *intervalle de pH constant* et tel qu'il contienne au moins trois pointées (les quantités d'HCl indiquées pour chacun d'eux, p. 26, permettent d'utiliser un intervalle de 0,25 pH), et nous lisons sur la courbe la variation Δ q correspondante.

Chaque valeur de T ainsi appréciée est le CT du pH moyen de l'intervalle de pH considéré. Pour fixer les idées par un exemple, nous avons indiqué par un trait sur la figure 2 les points où les lectures ont été faites, et nous donnons ci-dessous le détail des résultats (tableau I).

On sait que la pente générale de la courbe de neutralisation baisse avec la dilution de la solution étudiée, en toute rigueur un calcul de correction s'impose, et qui consiste à retrancher la « courbe de l'eau » de la courbe obtenue. Mais nous ignorons la concentration du sérum, aussi avons-nous renoncé à cette correction et nous en sommes tenue à la comparaison des sérums entre eux.

TABLEAU I

Protocole d'une expérience. — Sérum n° 96. — M. Th., 48 ans, normal, groupe A, n'est pas donneur de sang professionnel. Sang pris à 9 h. 30, mis en étuve de 9 h. 35 à 11 h. 05, puis en frigidaire. Très bonne coagulation, sérum limpide, jaune d'or. Centrifugation de 14 h. 20 à 14 h. 35. 3,8 cm³ sérum + 2 gouttes NaOH N/1. Mesure de pH de 16 heures à 19 h. 30.

1° Courbe de neutralisation (fig. 2) :

HCl	pH	HCl	pH	HCl	pH	HCl	pH
0,07 cc	9,06	1,11	7,57	1,96	6,94	2,86	6,25
0,21	8,83	1,17	7,50	2,03	6,90	2,94	6,08
0,34	8,62	1,24	7,48	2,10	7,87	3,00	5,98
0,44	8,55	1,31	7,42	2,25	6,85	3,07	5,86
0,54	8,38	1,37	7,34	2,32	6,83	3,14	5,69
0,61	8,28	1,45	7,27	2,39	6,73	3,21	5,56
0,69	8,21	1,51	7,27	2,46	6,70	3,29	5,45
0,76	8,07	1,60	7,20	2,53	6,58	3,37	5,32
0,83	8,00	1,68	7,13	2,60	6,52	3,44	5,21
0,90	7,88	1,74	7,08	2,67	6,47	3,51	5,11
0,97	7,76	1,81	7,02	2,73	6,40	3,60	5,00
1,04	7,68	1,88	6,96	2,79	6,34		

2° Coefficient-tampon (fig. 2) :

pH moyen	$\Delta q \cdot 10^2$	$\frac{\Delta q\, n}{\Delta pH\, V} \cdot 10^4$	pH moyen	$\Delta q \cdot 10^2$	$\frac{\Delta q\, n}{\Delta pH\, V} \cdot 10^4$
5,12	360-342	149	7,12	183-154	241
5,37	342-325	141	7,37	154-117	307 M
5,62	325-311	116	7,62	117 -- 97	166
5,87	311-298,5	104	7,87	97 -- 83	116
6,12	298,5-286	104	8,12	83 -- 64,5	154
6,62	263-237,5	212	8,37	64,5-47,5	145
6,37	286-263	191	8,62	47 -- 26	174
6,87	237,5-183	453 M	8,87	26 -- 11	125

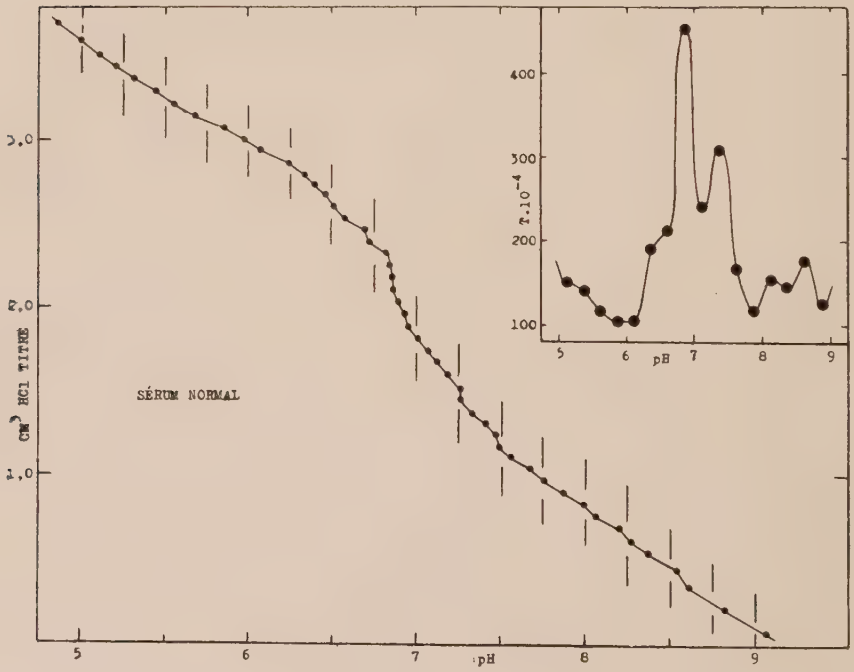

Fig. 2. — *Au milieu de la figure :* courbe de neutralisation *du sérum d'un sujet normal. En abscisses, pH ; en ordonnées, quantité d'acide chlorhydrique ajoutée à* 3,8 cm³ *de sérum ; les traits verticaux indiquent les valeurs de pH qui ont servi à déterminer la courbe de coefficient-tampon.*

En haut à droite, courbe de coefficient-tampon *du même sujet ; en abscisses pH, en ordonnées coefficient-tampon.*

Voici l'exemple de quelques points de la courbe d'un autre sujet :

Sérum n° 46. — M. Wa..., 46 ans, cirrhose éthylique, sang pris à 9 h. 30, mis en étuve jusqu'à 11 heures, puis en frigidaire. Centrifugé de 14 h. 30 à 14 h. 45, sérum très coloré, probablement pigments biliaires, 3 cm³ de sérum + II gouttes NaOH N/1, pH Sb de 16 heures à 19 heures.

Coefficient-tampon (fig. 4) :

pH oyenn	$\Delta q \cdot 10^2$	$\frac{\Delta q\, n}{\Delta pH\, V} \cdot 10^4$	pH moyen	$\Delta q \cdot 10^2$	$\frac{\Delta q\, n}{\Delta pH\, V} \cdot 10^4$
6,37	344-329	70	7,62	199-178	98
6,62	329-309	93	7,87	178-157	98
6,87	309-288	98	8,12	157-129	107
7,12	288-253	163	8,37	129-113	75
7,37	253-199	252 M	8,62	113- 97,5	72

Intérêt analytique de la courbe de coefficient-tampon (15). — La courbe de coefficient-tampon a un gros intérêt analytique qualitatif et quantitatif.

Du point de vue *qualitatif*, quand un électrolyte est seul en solution dans l'eau, son coefficient-tampon est maximum aux pK (cologarithmes de constante de dissociation des différentes valences) de cet électrolyte. Cette particularité permet, si l'on possède un catalogue des valeurs des différents corps, d'identifier un électrolyte inconnu. Pour un mélange d'électrolytes, le coefficient-tampon est la somme des coefficients-tampon partiels, de sorte que la courbe de mélange peut, par le fait de l'englobement des maxima partiels, ne pas présenter autant de sommets qu'il y a de valences dissociables. On a alors soit un contrefort sur le flanc d'un grand maximum, soit un maximum largement étalé. Ces déformations ne se font plus sentir quand les pK sont distants de plus de 2 unités de pH. Les résultats des déformations ainsi produites et leur calcul en ont été exposés dans deux publications antérieures (16) (17).

Du point de vue *quantitatif*, un calcul théorique simple montre que dans un système dont les pK sont assez distants pour ne pas s'influencer, le coefficient-tampon est proportionnel à la concentration moléculaire. Mais dès qu'on passe à des milieux complexes dont la structure est susceptible de varier avec la concentration (92) (95), comme c'est le cas du sérum, il n'en est pas toujours ainsi, la dilution (cf. p. 35) est susceptible de pro-

voquer une *exaltation* du coefficient-tampon. Ce phénomène est dû à des changements de phase (départ d'un constituant volatile, précipitation, floculation (18) (19), et.), de sorte que les différents maxima du CT ne nous permettront pas toujours de déterminer par simple calcul la concentration des différents constituants sériques.

Enfin, il est utile de remarquer que le coefficient-tampon représente une variation de pente de la courbe de neutralisation, et qu'un sommet isolé aigu du CT dans une courbe basse dans son ensemble ne représentera pas l'excès de l'un des constituants, mais bien plutôt la déficience des autres constituants habituellement présents avec lui.

Pour la commodité du langage, et par analogie avec les courbes d'absorption lumineuse, nous appellerons « *bandes* » les maxima de CT, tout comme en clinique, par une autre expression imagée, on appelle « clochers » les maxima d'une courbe de température.

CHAPITRE III

DESCRIPTION ET CLASSIFICATION DES COURBES DE COEFFICIENT-TAMPON DU SERUM COMPARAISON AVEC DIVERSES HUMEURS DERIVEES DU SERUM ET DES ELEMENTS FIGURES DU SANG

I. — Description et classification des courbes de coefficient-tampon du sérum

1° **Courbes de coefficient-tampon du sérum normal.** — Nous nous sommes adressée à quatorze sujets : douze adultes, âgés de 20 à 50 ans, huit hommes et quatre femmes ; et deux nourrissons de quatre mois.

Six d'entre eux étaient normaux en toute rigueur ; les huit autres, dont l'observation est rapportée ci-dessous, ont pu, en raison de leur bon état de santé, être considérés comme normaux :

N° 23. — M. Be..., amygdalite chronique.

N° 72. — M. St..., ancien ulcus duodénal guéri (fig. 19).

N° 74. — Mlle Ge..., emphysème, réserve alcaline 43 (fig. 4).

N° 85. — Mlle Sc..., rhumatisme chronique, rapport sérine/globuline = 2,81 (fig. 3).

N° 84. — M. We..., ancienne bacillose pulmonaire guérie (fig. 18).

N° 75. — Mme Be..., appendicite chronique, réserve alcaline 45.

Ce dernier sujet et un normal (n° 53, fig. 3) étaient en outre donneurs de sang ; or on sait que de telles conditions mettent la fonction hématopoïétique en état de suractivité (21, 10, 20, 23). Il est à rapprocher de ceci les oscillations du taux des protides sanguins observés chez la femme (21, 24) et indépendantes du cycle menstruel ; il a pu s'en produire chez nos sujets féminins.

(1) Chez les sujets numéros 75 et 74, dont les réserves alcalines étaient de 45 et 43, ce sommet s'est trouvé à pH 6 (4). Nous en fournirons les raisons (p. 40).

Enfin, le n° 94. — M. Ro..., arthrite post-traumatique du genou, a une inversion du rapport des hauteurs des bandes B1 et B2.

Quoi qu'il en soit, les courbes de coefficient-tampon de ces sujets se sont montrées *qualitativement* semblables : 2 grandes bandes encadrant la neutralité (pH 7), l'une très haute B1 à pH 6, (8) (1), une moindre B2 à pH 7, (3), accompagnées de très légers contreforts A à pH 6, (2), et C à pH 7, (8). La figure 3 montre les écarts extrêmes qu'on peut rencontrer.

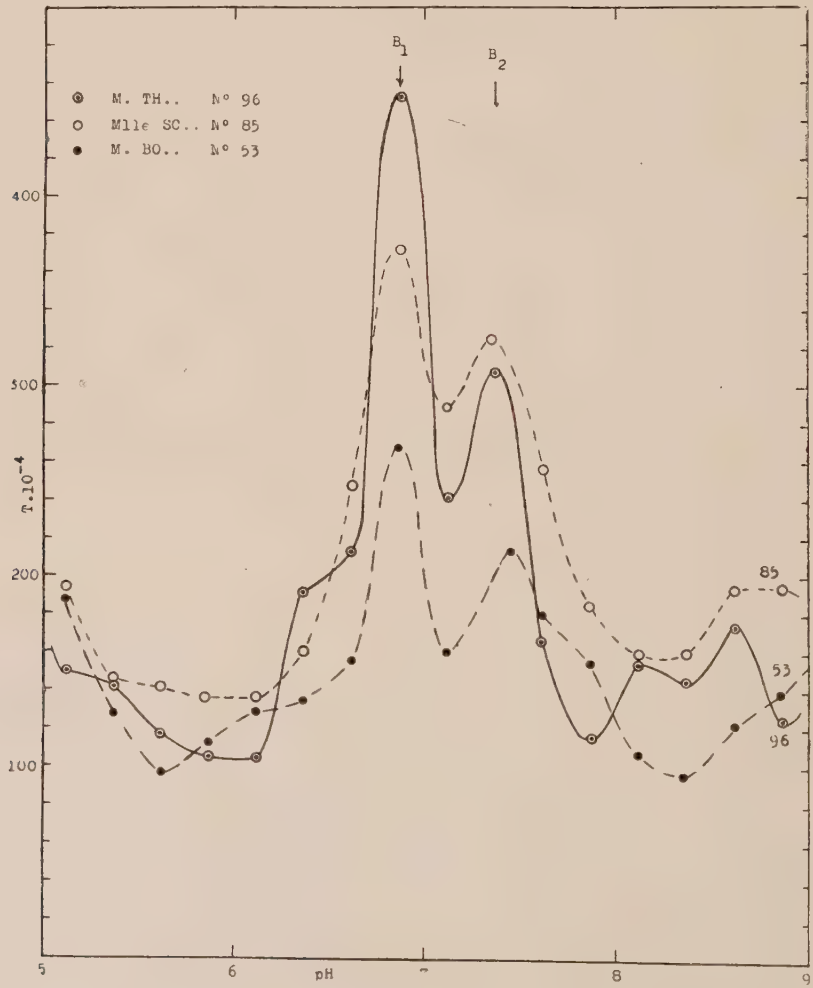

FIG. 3. — *Exemples de courbe de coefficient-tampon de trois sujets normaux.*

Du point de vue *quantitatif*, on sait que les deux principaux tampons du sérum bicarbonates et protides présentent chez le normal des variations physiologiques. Le taux des premiers est compris entre 2,0 à 2,9 grs 0/00 (2), et celui des seconds entre 75 et 85 grs 0/00, qui se répartissent en sérine 45 à 55 grs 0/00 et globuline de 25 à 35 grs 0/00 (11). Nous avons donc des sérums normaux plus ou moins concentrés, ce qui se traduit par des valeurs plus ou moins grandes du coefficient-tampon (cf. fig. 3).

2° **Courbes de coefficient-tampon de sérums pathologiques.**— Si, à cet aspect général, nous comparons les 90 sérums pathologiques que nous avons étudiés, nous voyons que ceux-ci peuvent se ranger grossièrement en deux classes : une *classe 1*, où la courbe normale est *peu modifiée ;* une *classe 2*, où elle est au contraire *profondément perturbée* (28).

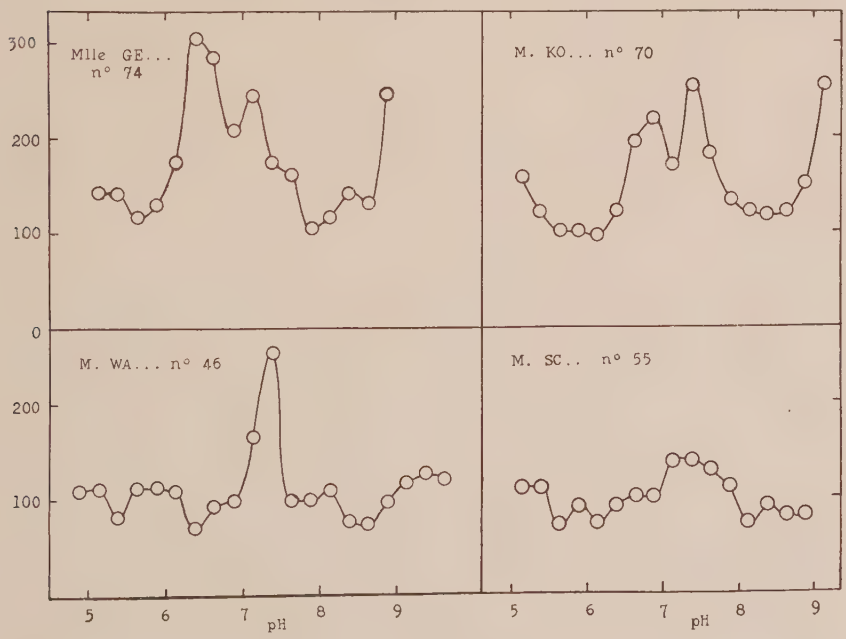

Fig. 4. — *Types de courbe de coefficient-tampon : courbe normale décalée dans l'échelle des pH ; courbe normale à rapport de bandes inversé ; courbe à bande unique, courbe effondrée. En abscisses pH, en ordonnées coefficient-tampon.*

Classe 1. — Cette classe renferme des courbes où les caractéristiques du normal se retrouvent, à de légers changements près. Coefficient-tampon moyennement ou très élevé, mais les bandes B1 et B2 ont pu subir soit une translation vers les pH bas ou les pH élevés, soit une fusion partielle ou une différence de rapport de leurs hauteurs (fig 4). Cette classe comprend tous les normaux, y compris les deux qui étaient en légère acidose, et divers cas pathologiques.

Classe 2. — Dans cette classe, les courbes sont très différentes de celles de la normale. Elles consistent soit en un massif de bandes basses, expression d'un pouvoir tampon effondré, soit en une bande unique très étroite et haute, soit enfin en l'apparition d'une bande supplémentaire aberrante (1) (fig. 4).

Il est évident que cette classification renferme beaucoup d'arbitraire, il existe en effet des termes de passage incatalogables où les bandes B1 et B2, quoique encore distinctes, sont basses et apparentent les courbes à celle du normal. Nous verrons que des investigations supplémentaires permettent de départager les cas.

II. — Humeurs diverses dérivées du sérum

Différents auteurs ont étudié le coefficient-tampon de diverses humeurs de l'organisme : liquide céphalo-rachidien, exsudats, transsudats, corps vitré. Toutes sont des filtrats plus ou moins complets du sérum, et à part le corps vitré dont l'origine est plus spéciale et renferme des protides autres que la sérine et la globuline (30), leurs compositions chimiques sont comparables. Il est important de rappeler que leurs teneurs en protides sont très différentes (27) : elle est en moyenne de 8 % dans le sérum, 0,03 % dans le liquide céphalo-rachidien, 2 % dans les exsudats, 0,3 % dans les transsudats, et 0,10 % dans le corps vitré ; leur comparaison imposait donc une étude du sérum dilué.

(1) Au début de nos recherches (29), nous avions donné une autre classification moins générale en 4 types, elle se raccorde à la classification actuelle : la classe 1 renferme les types A et B, et la classe 2 les types C et D.

1° **Sérum dilué.** — Une vingtaine de sérums dilués à 4 % dans du NaCl à 9 0/00 (ce qui ramène le taux des protides à 0,03 %) ont montré une *exaltation* du pouvoir tampon, qui s'est trouvé augmenté de 8 à 10 fois. Corrélativement, nous avons observé sur trois sérums normaux dilués un abaissement de 0,2 pH des bandes B1 et B2. Ce phénomène d'exaltation, dû vraisemblablement à des modifications protidiques, demande une révision des valeurs relatives de CT indiquées par MANZINI pour les diverses humeurs (13), et que cet auteur avait présentées avec réserve.

2° **Liquide céphalo-rachidien.** — L'intérêt de l'étude du liquide céphalo-rachidien est d'ordre technique : chez le nourrisson, la ponction ventriculaire du liquide céphalo-rachidien est plus aisée que la ponction veineuse. BERNSTEIN (32) a entrepris le premier cette recherche, et a montré chez l'adulte que le liquide céphalo-rachidien subit la répercussion d'affections qui ne sont même pas d'ordre nerveux. Par la suite, BEZSSONOFF et VERTRYUEN (33) ont repris la même étude. Pour nous en tenir à ces travaux plus récents, le liquide céphalo-rachidien a les mêmes caractéristiques que le sérum, et, malgré sa concentration protidique 270 fois moindre, son coefficient-tampon n'est que 2 fois plus petit que celui du sérum, ce qui est en accord avec l'effet de dilution.

3° **Exsudats ,transudats.** — Plusieurs cas ont été étudiés par MANZINI (31) qui a observé des variations du CT dans diverses affections pathologiques en rapport avec la gravité de celles-ci. Nous avons comparé directement deux liquides pleuraux et un liquide d'ascite aux sérums prélevés sur les mêmes sujets (1), et nous avons constaté que les différences de CT ne sont pas aussi considérables que l'avait annoncé MANZINI. Les différences entre les courbes du sérum et les liquides exsudés ou transsudés, montrées par la figure 5, mériteraient peut-être d'être mises en parallèle avec des dosages chimiques. Ces différences, dûes à des questions de dilution, sont tout à fait opposées à ce qu'aurait produit un vieillissement *in situ*, nos résultats sont en ce point d'accord avec ceux de ROCHE, OLMER et SAMUEL (92). Quant aux différences de concentration en albu-

(1) GEX et WAITZ, inédit.

mines du liquide d'ascite et du sérum, l'inégalité de concentration en protides totaux de ces humeurs ne nous permet pas de conclure. Du point de vue qualitatif l'étude de la variation de ces liquides semble pouvoir être substituée à celle du sérum.

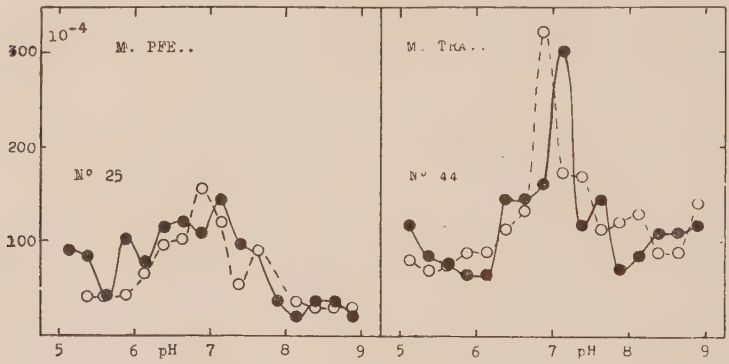

FIG. 5. — *Comparaison des coefficients-tampon des sérums* —●— *de deux sujets avec ceux* - - ○ - - *de leur liquide pleural* (n° 44) *ou de leur liquide d'ascite* (n° 25).

4° **Corps vitré.** — Le corps vitré de Bœuf, dans lequel REISS et ROCHE ont montré l'existence d'une mucoïde, d'une élastine et d'une autre protéine, présente une bande de coefficient-tampon à pH 6, (2), accompagnée d'un contrefort à pH 6, (6), qui pourraient peut-être correspondre aux bandes du sérum.

III. — Eléments figurés du sérum

1° **Hématies.** — Une étude systématique du coefficient-tampon des hématies a été faite par ACHARD (34). Elles présentent un large massif de bandes entre pH 6,5 et 8. Nous avons fait un essai (fig. 6) avec des globules humains dilués de 1 à 2 par NaCl à 9 0/00.

En admettant que le volume des globules soit moitié de celui du culot de centrifugation, le coefficient-tampon des hématies serait trois fois celui du sérum, alors que les rapports des concentrations de leurs protides à ceux du sérum est 4 (27). L'approximation de volume que nous avons faite est

très grossière, en rapprochant les valeurs trouvées par nous de celles d'Achard, le coefficient-tampon des hématies serait du même ordre de grandeur que celui du sérum.

En résumé, sérum et hématies ont des coefficients-tampon quantitativement voisins.

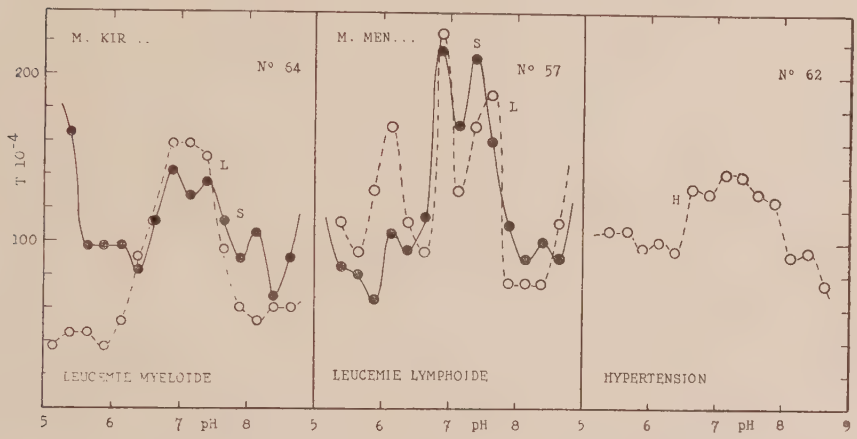

Fig. 6. — *Coefficient-tampon d'hématies* (n° 62). *Comparaison du coefficient-tampon de leucocytes et de sérum dans un cas de leucémie lymphoïde* (n° 57) *et un cas de leucémie myéloïde* (n° 64). *En* —●— *sérums ; en* --○-- *éléments figurés.*

2° **Globules blancs.** — Les globules blancs étant en trop petites quantités dans le sang normal, nous avons déterminé avec WAITZ leur coefficient-tampon dans deux leucémies où leur taux était particulièrement élevé.

Aussitôt après la ponction veineuse, le sang a été centrifugé, et les globules blancs accumulés à la surface du caillot ont été prélevés à la pipette. Ils ont été broyés avec un agitateur de verre et mis en suspension fine dans dix fois leur volume d'une solution de NaCl 9 0/00 additionnée d'une trace de NaOH.

Les leucocytes provenaient des affections suivantes :

N° 57. — *Leucémie lymphoïde :* 98 % de lymphocytes dans l'échantillon observé (fig. 6).

N° 64. — *Leucémie myéloïde :* l'échantillon renferme 25 % de polynucléaires, 12 % de métamyélocytes, 22 % de myélocytes, et 34 % de promyélocytes et myéloblastes.

Ces deux échantillons nous ont donné des résultats qualitatifs différents (fig. 6), et il est inutile de souligner que ces courbes de coefficient-tampon peuvent n'avoir aucun rapport avec celles qu'auraient fourni des leucocytes normaux.

Il est intéressant de souligner d'autre part la parenté qu'ont

les sérums de ces sujets avec leurs leucocytes respectifs, ce qui est un argument en faveur d'une origine, au moins partielle, des protides sériques à partir des éléments figurés (*cf.* p. 56).

Du point de vue quantitatif, les résultats sont du même ordre de grandeur que pour les hématies.

Conclusions. — *On doit donc conclure de cette étude que le pH du sang est maintenu à sa valeur physiologique* par deux importants systèmes tampons : *le sérum qui par ses carbonates et ses protides le protège principalement contre l'acidose*, et *les globules rouges qui, par leurs échanges, le protègent contre l'alcalose.*

CHAPITRE IV

COURBE DU COEFFICIENT-TAMPON ET COMPOSITION CHIMIQUE DU SERUM

On sait que *le pouvoir-tampon du sérum est presque uniquement assuré dans la région des pH physiologiques par les bicarbonates et les protides* (35). Sur huit individus, nous avons déterminé qu'entre pH 7,00 et pH 7.50, les bicarbonates interviennent dans l'effet tampon pour 60 à 80 % et les protides pour 20 à 35 % ; un petit pourcentage résiduel, inférieur à 5 %, étant assuré par les autres constituants sériques. Nous allons montrer les caractères que chacun d'eux imprime à la courbe de coefficient-tampon.

I. — Bicarbonates

1° **Bicarbonates in vitro.** — Le premier pK du CO^3NaH, classiquement à pH 6,4 (36), se retrouve, dans nos *conditions standard de mesures* (1), décalé à pH 6,9-7,1.

In vitro, l'enrichissement d'un sérum par CO^3NaH, où la précipitation par CO^2 (technique de BIERRY : barbottage lent de CO^2 dans le sérum) (37), et redissolution par H^2O et NaOH sans séparation, élèvent le *maximum maximorum* du coefficient-

(1) Ceci paraît en rapport avec l'équilibration atmosphérique du CO_2, constituant volatile. On sait que les échanges entre CO_3H_2 ionisé et le CO_2 gaz extérieur se font par trois réactions en étages (cf. 15), dont la médiane prend un temps fini. La courbe de neutralisation du CO_3NaH a donc une forme qui est fonction du temps de mesure.

tampon et l'entraînent vers pH 7,1. En plus de ce phénomène, la courbe obtenue par action du CO^2 présente en outre des modifications vers pH 6,4 qui sont vraisemblablement dûes à des modifications des globulines précipitées. La figure 8 montre les résultats.

Inversement du sérum abandonné à lui-même en glacière voit en quelques heures s'effondrer son coefficient-tampon dans la région 6,8-7,1. Le même résultat est atteint quand on extrait les produits volatiles par un vide partiel (30).

2° **Bicarbonates in vivo.** — *In vivo,* nous avons cherché d'une part l'existence d'une relation entre le *maximum maximorum* du coefficient-tampon et la réserve alcaline (RA) ; et d'autre part les modifications de coefficient-tampon produites dans le traitement thérapeutique destiné à ramener la réserve alcaline à la normale.

1° *Maximum maximorum du coefficient-tampon et réserve alcaline.* — La réserve alcaline a été déterminée par la technique de VAN SLYKE (26), et nous avons vérifié sur deux échantillons d'un même sérum qu'elle variait de trois unités entre les conditions classiques de détermination et nos conditions de mesure du coefficient-tampon.

Sur une cinquantaine de sujets normaux ou atteints d'affections diverses, nous avons cherché (38) comment se comporte la hauteur de la bande la plus élevée (comprise entre pH 6,4 et 7,3) quand la RA (réserve alcaline) varie de 28 à 113. Il n'existe pas de relations simples entre ces deux quantités, cependant, dans l'ensemble, le coefficient-tampon décroît avec l'acidose. Le fait est mis en relief par la statistique. La réserve alcaline est découpée en tranches égales : RA 38-48 ; RA 48-58 ; RA 58-68, et choisies de telle façon que chacune d'elles renferme le même nombre de cas. On a calculé pour chaque tranche la hauteur moyenne du *maximum maximorum,* le % des cas où il est $\geq 300.10^{-4}$, et le % des cas où il est $\leq 200.10^{-4}$. Les résultats sont résumés dans le tableau II :

résumés dans le tableau II :

RA	Nombre des cas	Hauteur moyenne	% de cas τ » 300.10^{-4}	% des cas τ « 200.10^{-4}
58 - 68	17	280	47	5
48 - 58	17	270	47	5
38 à 48	16	230.10^{-4}	19	31

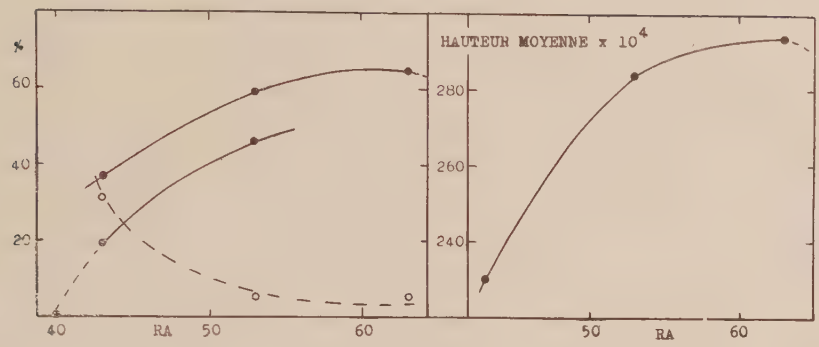

Fig. 7. — *A gauche : en ———, pourcentage des cas dont le maximum maximorum de coefficient-tampon est* $\geq$ 300 ; *en - - - - pourcentage des cas où il est* $\leq$ 200 ; *en abscisses réserve alcaline.*

A droite, statistique de la hauteur moyenne du maximum maximorum de coefficient-tampon avec la réserve alcaline.

En haut : Action du bicarbonate in vitro. *En ——— sérum initial ; en - - - - - sérum modifié, n° 101, sérum additionné de bicarbonate de sodium ; n° 104, précipitation par le gaz carbonique et redissolution dans une solution alcaline.*

Un cas de forte acidose (RA = 28) a eu un *maximum maximorum* 135.10-4, et un cas d'alcalose élevée (RA = 113) a eu le sien à 275.10-4, mais il faut faire des réserves sur ce dernier, car il s'agit d'un enfant de quatre ans et que son coefficient-tampon risque, dans les conditions normales, d'être inférieur à celui de l'adulte. Nous regrettons de n'avoir pu étudier l'acidose diabétique.

La figure 7 montre que, le plus souvent, la hauteur de la bande 6,4-7,3 croît avec les bicarbonates et qu'inversement il y a *effondrement du CT* dans l'acidose.

Le même phénomène a été implicitement indiqué pour le liquide céphalo-rachidien par BEZSSONOFF et VERTRUYEN (33).

Les cas extrêmes (RA 28 et 113) indiqueraient peut-être que le CT passe par un maximum pour les réserves alcalines normales. Ces résultats sont en accord avec l'action trouvée *in vitro* pour les bicarbonates. Or, nous avons vu que cette action est double : élévation du CT et attraction du *maximum maximorum* vers pH 7,1. Pour les acidoses (RA > 50), un décalage vers les pH bas n'a été observé que chez quatre sujets : nos deux normaux (sommet principal à pH 6,4) et deux prélèvements d'un même néphritique (sommet principal à PH 6,6) ; pour tous les

autres sujets le *maximum maximorum* a toujours été à des pH compris entre 6,8 et 7,3. Ce découplage d'actions doit-il être attribué à une répercussion des chlorures, ou peut-être à des modifications protidiques ?

Il resterait à expliquer pourquoi le coefficient-tampon n'est pas constamment élevé quand la RA est normale. Nous ne pouvons pas faire d'hypothèse, puisque deux normaux se sont trouvés dans cette catégorie. Il ne faut cependant pas perdre de vue que, mêmes normaux, les différents sérums n'ont pas même concentration en protides.

2° *Modifications thérapeutiques de la réserve alcaline* (1). — Dans un but thérapeutique, la réserve alcaline a été modifiée

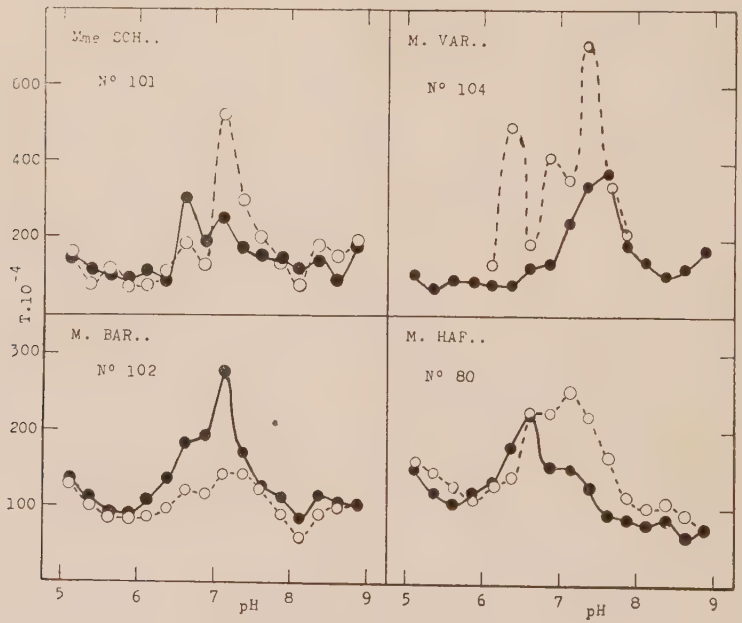

Fig. 8. — *En bas : Modifications thérapeutiques de la réserve alcaline : en —●— sérum avant traitement ; en - -○- - sérum après traitement. N° 102, ingestion de chlorure d'Ammonium ;* n° 80, *injection de bicarbonate de soude.*

(1) Ces deux malades ont été traités, le premier par le professeur ROHMER (et la détermination de la réserve alcaline a été effectuée dans son laboratoire), le second par le professeur CHAUMERLIAC, qui nous ont confié l'étude des courbes de CT. Qu'il me soit permis de les remercier ici.

chez deux sujets : un enfant en alcalose (RA 113) et un adulte en acidose néphritique. Le premier a été traité par ingestion de NH^4Cl, et l'on a observé une baisse considérable de son CT (fig. 8) ; le second, par injection intra-veineuse de CO^3NaH, ce qui a produit un effet inverse : élévation du coefficient-tampon et *Maximum maximorum* ramené de pH 6,6 à pH 7,1, une variation corrélative de la réserve alcaline a été de 37,8 à 49,4.

Ces résultats sont exprimés par la figure 8, ils montrent que les actions des bicarbonates *sont réversibles in vivo tout comme in vitro.* On peut conclure en première approximation que *in vivo les bicarbonates protègent le sang contre l'acidose au proche voisinage du pH physiologique.*

3° **Rôles de l'urée et du chlore.** — Divers de nos cas d'acidoses ayant été observés dans des néphrites, nous avons accessoirement recherché un rôle éventuel de l'urée et du chlore sur le coefficient-tampon. (39)

L'*urée* a son pK à 0,31 (36), très largement en dehors de la zone de pH étudiée, cependant sur une vingtaine de cas où elle a été dosée, il semble que, par un mécanisme non encore élucidé, elle puisse avoir parfois une répercussion sur le coefficient-tampon dans la région de pH 7,6-8,8. Avec des sérums riches en urée (0,60 grs 0/00), on assiste à un étalement de la bande B2, et différenciation d'une petite bande secondaire qui est

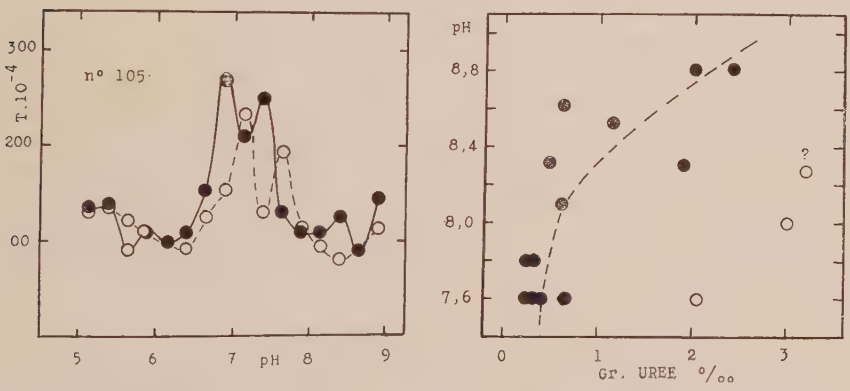

Fig. 9. — *A gauche : variation du coefficient-tampon d'un sérum additionné d'urée.* ——— *sérum pur ;* - - - - - *sérum + urée.*

A droite :pH du sommet de la petite bande de coefficient-tampon de la région de pH 8 en fonction de la concentration du sérum en urée. Les points O *correspondent à un même sujet en état d'oligurie.*

attirée vers les pH élevés 9-10 (fig. 9). Il faut remarquer que dans un sérum total, l'urée ne doit pas être seule incriminée dans l'imperméabilité rénale, d'autres substances (créatinine, polypeptides, sulfoconjugués, et même Calcium, dont la variation fréquente dans le mal de BRIGHT a été signalée par Ch. ACHARD, ROCH et MARTIN (40) (41), etc.) peuvent être éventuellement la cause de conditions physico-chimiques nouvelles *accompagnant* les variations de l'urée sanguine. Toutefois, *in vitro,* de l'urée (urée pure Poulenc) ajoutée au taux de 15 % à un sérum, a décalé les bandes vers les pH élevés et diminué le coefficient-tampon vers pH 7,6-7,8. Cette légère modification n'est évidemment pas en rapport avec la quantité massive d'urée ajoutée, et il faut se demander si ce décalage de bandes ne serait pas dû à un début d'instabilité des globulines en solution.

On sait que des auteurs (26 et 42) avaient cru trouver une relation entre le *chlore globulaire* et l'acidose, mais cette loi n'a pu être maintenue. Nous avons cherché s'il y avait une relation entre le coefficient-tampon et le chlore globulaire ou plasmatique. Nous n'avons pas trouvé de rapport net entre ces deux facteurs, quoique, dans treize cas sur vingt et un, nous ayons observé un affaissement de la bande B1 corrélatif à une augmentation du chlore globulaire.

Résultats généraux. — La bande B1 (pH 6,4-7,1), représente les bicarbonates ; l'urée et le chlore ont parfois, tout au moins indirectement, un rôle dépresseur discret sur le coefficient-tampon. Or, celui-ci est déjà bas dans certains états d'acidose, ces deux constituants exagèrent donc le même phénomène.

II. — Protides

Les bicarbonates, qui assurent la plus grande part de l'effet-tampon au voisinage du pH physiologique, n'affectent la courbe de coefficient-tampon que dans une zone étroite de pH ; hors de cette zone, la presque totalité du coefficient-tampon appartient aux protides.

D'après les recherches les plus anciennes restées classiques dans la pratique clinique journalière, le sérum renferme deux ordres de protides classés sous la rubrique de *sérine* et de *globuline*. Des recherches plus fines ont décomposé ces classes et isolé un plus grand nombre de constituants : à côté de la *sérine*, l'*euglobuline*, deux *pseudo-globulines*, la *myxoprotéine*, l'*homoglobuline*, la *protéine visqueuse*, etc. Cependant il ne semble pas qu'il s'agisse toujours là d'entités chimiques réellement présentes dans le sérum, mais bien plutôt de produits de scissions provoquées artificiellement par les procédés d'extraction chimique (1).

Des techniques physiques (cataphorèse (43, 45), spectre d'absorption ultra-violette (2), ultra-centrigugation (46), etc.) qui observent l'édifice de l'extérieur sans en briser la structure, ont montré que le sérum est constitué d'associations de protides (complexes de VLES), de lipides (cénapses de MACHEBOEUF) (47), de glucides (BIERRY) (37), d'une complexité et d'une fragilité extrêmes. Or, nous avons montré que les courbes de coefficient-tampon se classent en courbes voisines de la normale, et courbes nettement anormales. Ces deux types d'images traduisent-ils l'existence de complexes normaux et de complexes anormaux ?

Nous ne cherchons pas ici à identifier tel ou tel complexe, mais à réaliser, avec le minimum de frais possible, une discrimination d'intérêt clinique pratique entre sérums sensiblement normaux et sérums anormaux, entre affections qui effleurent l'organisme, et affections qui impriment une *trace profonde* jusque dans ses humeurs. Dans ce but, nous avons tout d'abord cherché si certaines caractéristiques des courbes de coefficient-tampon du *sérum entier* pouvaient être mises en parallèle avec des dosages chimiques de sérine et de globuline. Nous avons ensuite extrait les protides et confronté les courbes de coefficient-tampon des produits obtenus avec les états morbides étudiés.

I. — Courbes de coefficient-tampon du sérum entier et dosages de serine et de globuline (23)

Les dosages ont été effectués avec la technique suivante :

---

(1) Dans ce chapitre, nous nous sommes beaucoup inspirée d'un article de VLES (23) auquel nous renvoyons et qui donne la bibliographie complète de la question.

(2) VLES, inédit.

On détermine les protides totaux, puis la sérine après précipitation des globulines en milieu sulfate d'Ammonium à demi-saturation. Les protides sont précipités par l'acide trichloracétique à chaud. On sépare et on lave par centrifugation, à l'eau, à l'alcool, puis à l'éther que l'on élimine soigneusement. Le culot bien délipidé est séché et mis en présence d'un excès de mélange sulfochromique à 70 % SO_4H_2 pendant cinq minutes au bain-marie bouillant. Le bichromate non attaqué est titré par le ferrocyanure de Potassium en présence de diphénylbenzidine comme indicateur (48). Dans ces conditions, 1 cm³ de bichromate de Potassium $\frac{N}{10}$ est réduit par 0,87 mgr de protides sériques (49).

Une globuline pure de Lapin a montré un pK à 6,55 (1). Les bicarbonates jouant le rôle principal dans cette région de pH,

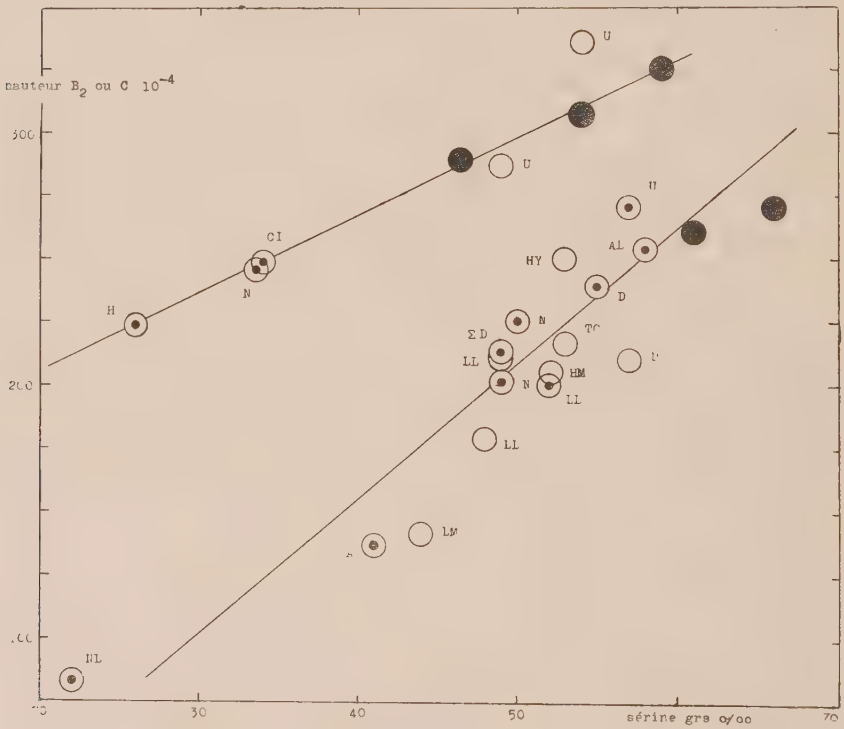

FIG. 10. — *Coefficient-tampon du sérum (bandes B2 ou C), en fonction de la quantité de sérine,* ● *normaux;* ⊙ *bandes B2 ou C distinctes;* ○ *flanc de bande. AL, anémie légère ; H, maladie de Hodgkin ; N, néphrite ; CI, cirrhose ; U, ulcus ; TC, typhlocolite ; D, diabète ; LM, leucémie myéloïde ; A, maladie d'Addison ;* Σ *syphilis.*

(1) VLES, inédit. Résultat obtenu avec l'électrode de verre.

toute comparaison entre la courbe de CT et le % de globuline est impossible. Par contre la zone de pH 7,3 (bande B2) -7,6 (bande C) semble d'une exploration plus aisée. Si l'on construit un graphique de la bande B2 (ou C) (quand celle-ci est présente) en fonction du % de sérine, on s'aperçoit que les points s'alignent suivant deux droites croissantes distinctes (fig. 10).

Les *sujets normaux* se répartissant sur l'une et l'autre courbe, on ne peut conclure qu'à une différence individuelle et non pathologique. S'agit-il d'actions de voisinage sur la hauteur de la bande dûes à une différence de réserve alcaline, de teneur en Chlore ou en produits du catabolisme de l'Azote ? Des dosages n'ont été effectués que pour les deux sujets de la courbe inférieure : leurs réserves alcalines étaient normales (50 et 57), leur Chlore globulaire normal, et leur Chlore plasmatique un peu bas (3,15 et 3,28), mais dans un sens tel que le coefficient-tampon aurait au contraire été augmenté et aurait placé ces sujets au-dessus de la courbe supérieure ; des dosages d'urée n'ont pas été effectués. Remarquons, et avec toutes les réserves que commande une généralisation pour un si petit nombre de cas, que les normaux de la courbe inférieure étaient des sujets examinés à Strasbourg en 1939, alors que ceux de l'autre courbe ont été des sujets examinés à Clermont-Ferrand en 1942. Cette baisse du taux de la sérine à coefficien-tampon égal, serait-elle attribuable à une question de climat ou de régime alimentaire ? Une note récente de Dodel (50) sur la baisse de la sérine occasionnée par des carences alimentaires, nous inclinerait à envisager cette dernière hypothèse, d'ailleurs incontrôlable à l'heure actuelle.

Quoiqu'il en soit, la dualité des résultats exprimés par la figure 10 nous conduirait à envisager trois hypothèses : soit l'existence de *deux types de sérines douées de pouvoirs-tampon très différents ;* soit celle de *complexes* dont les *constituants supplémentaires* augmenteraient le pouvoir-tampon proportionnellement à la quantité de sérine dans la même région de pH, les complexes lipido-protidiques sont peut-être de ce type ; soit enfin une baisse de la sérine concomittante avec un trouble du métabolisme azoté. Une vérification systématique et l'étude du coefficient-tampon de sujets appauvris en sérine par carence alimentaire demanderait à être faite. Nous avons discuté plus haut les données bibliographiques relatives au problème de l'existence de deux types de sérine, et nous avons vu qu'à bien les analyser, elles ne sont pas du tout contradictoires avec l'existence de cette dualité.

II. — Protides précipités au sulfate d'Ammonium

Une dizaine de sérums ont été traités au sulfate d'Ammonium suivant deux techniques différentes. Dans la première, les

globulines ont été *séparées* : les globulines ont été précipitées par le sulfate d'Ammonium à demi-saturation, puis après filtration le précipité a été redissous dans de l'eau distillée. La sérine du filtrat a été à son tour précipitée par le sulfate d'Ammonium à saturation, puis redissoute dans de l'eau distillée. Les courbes de coefficient-tampon des solutions finales ont été effectuées séparément. Dans la seconde technique, destinée à rechercher un rôle éventuel de la présence de la sérine et des autres constituants du sérum avec les globulines, les globulines ont été précipitées par le sulfate d'Ammonium à demi-saturation, puis redissoutes sans effectuer *aucune filtration,* la courbe de neutralisation a été déterminée sur le *total.* Dans les deux techniques et quel que soit le temps écoulé entre la précipitation et la redissolution (5 minutes à 24 heures) nous ont donné des valeurs de pK comparables. Des courbes de coefficient-tampon du sulfate d'Ammonium pur (Pascal) à la même concentration que dans les expériences précédentes ont été déterminées, et retranchées des courbes précédentes (fig. 11). Cette soustraction a

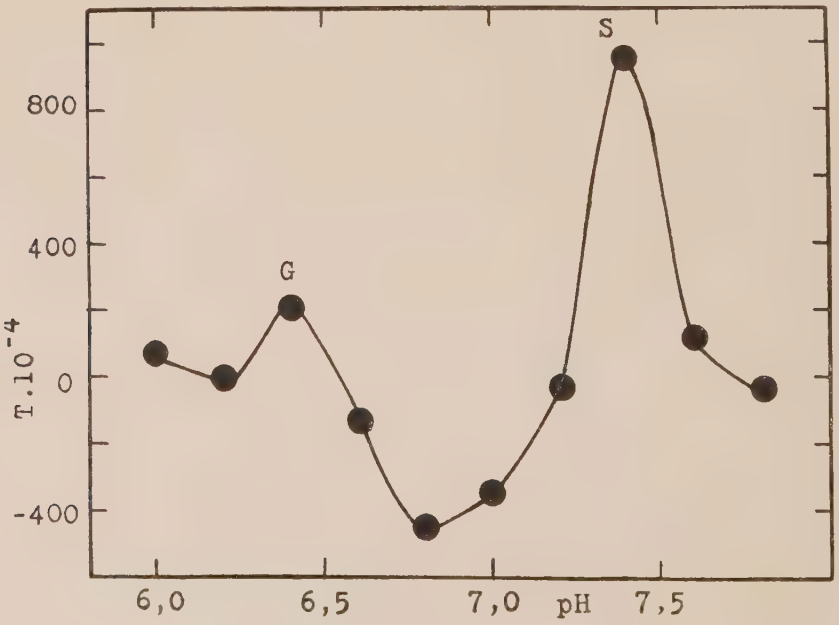

Fig. 11. — *Coefficient-tampon d'un sérum traité par le sulfate d'Ammonium et non séparé de ce sel ; G et S, sommets correspondant aux globulines et à la sérine.*

donné des valeurs négatives, ce qui est l'indication d'un changement de structure, dû peut-être à une combinaison du sulfate d'Ammonium avec les protides (fait qui a déjà été signalé pour l'ovalbumine par SOERENSEN (51).

Quoiqu'il en soit, le rapport des bandes de coefficient-tampon de la sérine et de la globuline, compte tenu des poids moléculaires de celles-ci (1), s'est montré voisin du rapport déterminé par voie chimique (2), ce qui prouve que les impuretés non éliminées ne jouent pas un rôle tampon important dans cette région des pH. Les pK obtenus (tableau p. 78) ont été 6,6 + 0,1 pour la globuline, et 7,4 + 0,1 pour la sérine. On remarquera sans que nous insistions que nos conclusions sont en contradiction avec celles de ETTISCH et Miss LLOYD (p. 18). Nous croyons pouvoir attribuer ce phénomène au fait que la dialyse dont nous nous sommes intentionnellement passée augmente largement le temps de vieillissement des sérums et par conséquent risque d'engager des modifications de structure (6).

Résultats généraux. — Les pK des protides sériques extraits au sulfate d'Ammonium n'ont pas semblé modifiés au cours de divers affections pathologiques. Or, environ la moitié des sérums étudiés par nous provenait de leucémies, de néphrites chroniques urémigènes, de cirrhoses, etc., affections qui, comme on le sait, provoquent d'ordinaire de grands bouleversements de protides sériques (52), La diversité extrême des courbes de coefficient-tampon que fournit ces sérums contraste avec la constance de leurs extraits au sulfate d'Ammonium, nous avons donc abandonné cette technique brutale, et utilisé la précipitation à l'acétone, qui ménage davantage les protides.

III. — Protides précipités à l'acétone

Nous avons utilisé la technique de PIETTRE (33) ainsi modifiée :

6 à 8 cc de sérum refroidi à 0°, sont versés goutte à goutte dans deux fois et demi leur volume d'acétone à la même température. On brasse avec un agitateur, filtre et lave le précipité par de l'acétone, puis par de l'éther sulfurique refroidis. Dans cette opération, le temps de contact avec l'acétone a été de trois quarts d'heure, ce qui est un peu long. Le précipité est broyé dans un volume égal à celui du sérum initial de NaCl à 9 0/00, et additionné de 1 à 2 gouttes de NaOH $\frac{N}{1}$. On obtient ainsi une solution laiteuse conte-

(1) SVEDBERG, in Vlès (34).
(2) Ecarts de 2 à 3 %.

nant la totalité des protides du sérum ; on en a comparé la courbe de coefficient-tampon à celle d'un échantillon de myxoprotéine qui nous avait été obligeamment communiqué par le Docteur Piettre.

La myxoprotéine a un coefficient-tampon considérablement inférieur à celui du sérum (4 fois moindre entre pH 0 et 7,5, 2 fois moindre entre pH 9 et pH 5). Elle présente quatre bandes de coefficient-tampon : une très importante à pH 6,6, une plus faible à pH 7,1 ; et les deux autres extrêmement faibles à pH 5,8 et 7,8. S'agit-il d'un mélange ou d'une combinaison comme l'ont pensé certains auteurs ? (3) Les pK principaux sont ceux de la globuline et de la sérine extraits au sulfate d'Ammonium (le petit décalage de pH 7,1-7,3 pouvant être attribué à la combinaison de la sérine avec le sulfate d'Ammonium). Cependant il ne peut s'agir d'un mélange, parce que le rapport des hauteurs des bandes de coefficient-tampon est inverse de celui des deux constituants (1), ce qui est *en faveur de l'existence d'un*

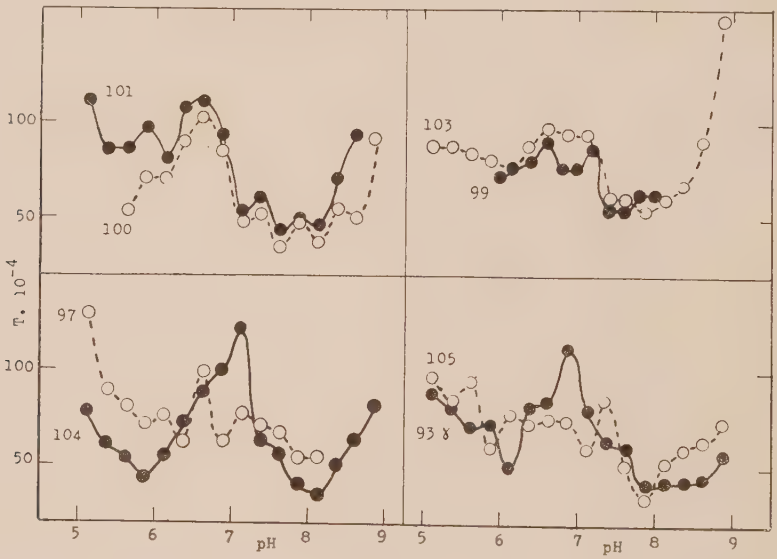

Fig. 12. — *Coefficient-tampon des extraits acétoniques dans différents cas pathologiques. n° 101, hypertension bénigne ; n° 100, complications cardio-vasculaires d'une néphrite chronique urémigène ; n° 99, diabète ; n° 103, azotémie au cours d'une hémorragie méningée ; n° 97, néphroaortite spécifique ; n° 104, hypertension maligne ; n° 105, néphrite chronique urémigène ; n° 93 c, leucémie lymphoïde.*

(1) Comparer les fig. 11 et 12 où les hauteurs des deux bandes sont en rapport inverse.

complexe. Ce résultat est d'accord avec l'observation de MAC FARLANE d'une substance X de poids moléculaire compris entre celui de la sérine et celui de la globuline. *Nous estimons que cette myxoprotéine rentre, en particulier dans les états pathologiques, dans des complexes variables avec la sérine, la globuline ou les lipides.*

Nous avons déterminé le coefficient-tampon de quelques extraits acétoniques de sérum (fig. 12) dans différentes affections, et nous avons retrouvé les deux classes annoncées par nous : celle des sérums *à protides peu modifiés* et celle dont les protides ont subi de *profondes perturbations.*

En résumé, *la courbe de coefficient-tampon du sérum est à peu de choses près la somme des effets des bicarbonates et des protides.* En demandant au chimiste des dosages de réserve alcaline, de sérine et de globuline, le clinicien tient compte tout au moins implicitement et séparément, de ces trois grands facteurs de l'équilibre acides-bases. Mais le coefficient-tampon du sérum et surtout celui des extraits acétoniques permet de faire un pas de plus et de juger de l'état des complexes protidiques. Il nous semble qu'il y ait là une voie qui pourrait être susceptible d'élucider certains états morbides.

III. — Vieillissement du sérum

Nous nous proposons d'appliquer ici les résultats précédents à l'étude du « vieillissement » du sérum.

Lorsque nous avions abandonné du sérum à l'air et en glacière, nous avions été frappée de ce qu'un petit nombre d'heures après le sérum subissait des modifications profondes.

Les sérums étaient divisés en deux lots : l'un dont la courbe était établie dans les conditions standard, l'autre qu'on laissait encore vieillir en glacière pendant 4 à 48 heures.

Les résultats sont exprimés par la figure 13 ; la courbe du sérum frais est dessinée par un trait plein, et celle du sérum vieilli par un pointillé. On assiste à un effondrement du coefficient-tampon de la région pH 6,5-7,5, et, dans deux cas (sérum normal n° 73 et sérum n° 39), il y a élévation des zones de pH

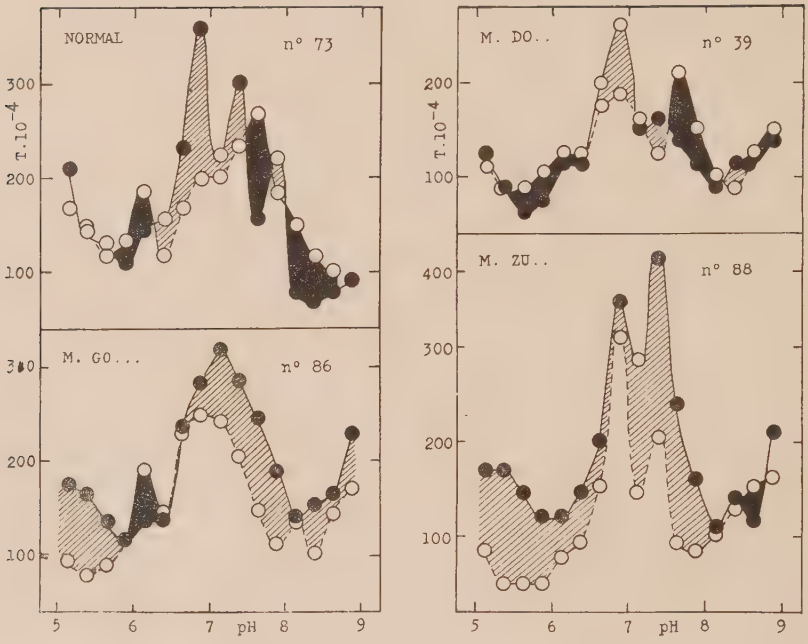

FIG. 13. — *Action du vieillissement sur le coefficient-tampon.* ● *sérum frais ;* ○ *sérum vieilli. Les parties en gris représentent les pertes de coefficient-tampon, les parties en noir représentent les gains. N° 73, sérum normal ; n° 39, ictère hémolytique ; n° 86, ulcus gastrique ; n° 88, néphrite subaigüe.*

6,1 et 7,6. Pour rendre cette évolution plus frappante, les pertes de tampon sont portées en gris, et les gains en noir. On peut alors tenter de les interpréter. On voit d'emblée que la diminution de pouvoir tampon à pH 6,8, est dûe au dégagement de l'acide carbonique. Quant aux protides, si l'on s'adresse au normal, la bande de pH 7,3 de la sérine se déplace vers pH 7,6, et inversement il semble que la bande 6,1 se soit détachée du massif 6,8 qui renfermait la globuline. Au total, il y a en quelque sorte *un étirement de la courbe de coefficient-tampon vers les pH extrêmes.*

En dehors de ce sérum normal, les quelques autres cas que nous avons étudiés se sont montrés évoluer un peu différemment (fig. 13), bien que le phénomène fondamental soit resté le même que pour le normal. Une semblable observation avait été faite par ACHARD (53) sur des suspensions d'hématies.

Il est intéressant de noter que le vieillissement fournit des

images de coefficient-tampon qui se rencontrent parfois spontanément dans des sérums pathologiques. A l'occasion de modifications sériques d'un autre ordre, différents auteurs (CRISTOL (54), DELAGE (55), etc.), ont considéré que ces transformations pouvaient n'être dans certains cas que l'exaltation de processus normaux.

Quels sont les phénomènes qui, en dehors des échanges gazeux, peuvent se dérouler quand on abandonne un sérum à l'air ?

a) CRISTOL, MONNIER et JULIEN (54) ont pensé à l'action de diastases protéidolytiques et peptidolytiques. Les sérums de certains néphritiques en rétention seraient à ce point de vue comparables à des sérums normaux vieillis.

b) D'autres auteurs (MOLL (56), BERGAUER) (57) ont pensé à une *transformation de sérine en globuline*. Cette hypothèse pourrait expliquer l'effacement du coefficient-tampon dans la région de pH 7,3, compensé par une élévation dans la région 6,1, mais ne rendrait pas compte du décalage des bandes vers les pH extrêmes. Du point de vue chimique, des objections sérieuses ont d'ailleurs été faites (HOWE (21), FRANCONI, voir Thèse de METZGER) (10). Les techniques utilisées, basées uniquement sur des différences de solubilité, n'étaient en effet pas suffisantes pour identifier la sérine et la globuline. Effectivement, se plaçant dans des conditions un peu différentes, THIVOLLE a séparé un sérum en deux lots qu'il a laissés évoluer pendant deux jours, l'un à la température du laboratoire, l'autre en glacière, et a constaté, par la méthode de précipitation indiquée plus haut (cf. p. 45), qu'entre le premier échantillon et le second, il y avait une augmentation apparente de 25 % des globulines aux dépens de la sérine.

c) La solubilité n'étant pas un bon test en présence de globuline ou de sérine, M^me^ ROCHE et BRACCO (58) se sont adressés à la pression osmotique et au poids moléculaire. Ils se sont alors aperçus que le vieillissement semblait s'effectuer suivant deux mécanismes distincts : 1° une fragmentation en molécules plus petites ; 2° une dissociation du complexe lipidoprotidique, puis formation d'agrégats aux dépens de la protéine libérée (1). Ceci a été pleinement confirmé par DELAGE qui a

(1) Déjà d'autres, en particulier HOWE, pensaient que le vieillissement était provoqué par la démolition de complexes entre protides et polypeptides.

mis en évidence des différences de facilité d'extraction des lipides dans les sérums frais et les sérums vieillis.

Le vieillissement ne serait donc qu'une *destruction de complexes protidolipidiques,* ce qui pourrait éventuellement expliquer les modifications du coefficient-tampon à la fois en intensité et en pH.

Mais ces résultats ne se sont manifestés qu'après plusieurs semaines (DELAGE) ou tout au moins plusieurs jours. Or, nos observations sur le coefficient-tampon ont été faites au bout de quelques heures, et pour les hématies, d'après ACHARD, les modifications sembleraient se stabiliser après un petit nombre d'heures. Il semble donc qu'on doive peut-être faire appel à d'autres phénomènes que ceux énumérés plus haut. On pourrait par exemple penser à des *oxydations,* ce qui n'excluerait pas l'atteinte de complexes, les complexes glucoprotidiques de BIERRY (37) pouvant être éventuellement les premiers touchés. Enfin, il ne faut pas oublier que le sérum renferme de l'*alexine,* dont la destruction spontanée s'effectue en quelques heures (59). Les modifications du coefficient-tampon du sérum après destruction de l'alexine mériteraient d'être recherchées systématiquement.

En résumé, le vieillissement du sérum semble faire intervenir des phénomènes qui sont les premiers anneaux d'une longue chaîne de processus chimiques aboutissant à la *destruction de complexes* et à *l'insolubilisation* d'un certain nombre de leurs constituants.

Certains sérums pathologiques présentent des modifications comparables au vieillissement, nous essaierons de mettre en évidence avec eux des complexes anormaux.

CHAPITRE V

APPLICATIONS CLINIQUES

I. — DONNEES GENERALES

Nous avons vu que la courbe de coefficient-tampon traduit les variations des protides et de la réserve alcaline, nous allons résumer les données générales de l'observation clinique qui sont relatives à ces deux facteurs.

I. — VARIATION DES PROTIDES

1° **Variations quantitatives.** — La variation quantitative des protides au cours de diverses affections est une donnée si classique, que pour certaines d'entre elles, elle est caractéristique. Nous renvoyons aux traités généraux (Encyclopédie médico-chirurgicale (60), BROCQ-ROUSSEU et ROUSSEL (35), POLONOVSKI (27) et à deux Revues générales de HOWE (21) et d'EHRSTROM (64).

a) Si l'on tente de résumer cet ensemble, on rencontre une *hyperglobulinémie* dans les suppurations chroniques, dans la tuberculose, dans la syphilis, dans le kala-azar, et parfois dans des affections du système nerveux central. L'*hyperprotéinémie* accompagnée d'*hyperglobulinémie* est rare, elles se rencontrent dans la maladie de BESNIER-BOECK, la maladie de NICOLAS FAVRE, et enfin dans le myélome où il y a en même temps *albumose de* BENCE JONES. Une hyperglobulinémie et une albumose de BENCE JONES peuvent se rencontrer encore dans la maladie de HODGKIN à l'occasion de poussées fébriles. Enfin, dans l'hypertension essentielle, il y a augmentation des protéines portant cette fois surtout sur la sérine.

b) A l'inverse, le taux des protides peut se trouver abaissé dans le mal de BRIGHT, la cachexie, la sous-alimentation ; et (mais là son processus d'installation est alors moins bien connu), dans des anémies profondes, comme la maladie de BIERMER, les leucémies, certaines cirrhoses hépatiques, l'atrophie jaune aiguë du foie, les insuffisances cardiaques, les grandes hémorragies, etc.

c) Enfin, la production de *substances amyloïdes* doit, d'après EHRSTROM, être considérée comme un trouble du métabolisme des protides du plasma.

2° **Origine des protides plasmatiques.** — Quels sont les lieux d'élaboration des protides plasmatiques, et sous quelles influences ceux-ci peuvent-ils être modifiés ? Leur origine est à peu près inconnue, il semble que ce soient le foie, la moëlle osseuse, les organes hématopoïétiques (21) (62) (70b), et les éléments figurés du sang qui interviennent principalement. Toute atteinte de ces organes entraîne des modifications protidiques importantes (1).

Dans les conditions normales, même s'il y a excès d'albumine dans l'alimentation, le taux des protides plasmatiques se maintient entre certaines limites physiologiques et garde une indépendance relative vis-à-vis des conditions extérieures. En pathologie, l'hyperprotéinémie ou l'hypoprotéinémie doivent-elles être considérées comme un gain ou une perte pure et simple ? Assurément non. EHRSTROM fait judicieusement remarquer que nombre d'affections causant une hypoprotéinémie ont une évolution trop rapide (atrophie jaune aiguë du foie, par exemple) pour qu'une dénutrition ait eu le temps de s'installer. Dans les *affections pathologiques qui entraînent des perturbations protidiques,* il faut donc ne pas voir uniquement perte ou gain de ceux-ci, mais *insuffisance ou déviation de synthèse,* c'est-à-dire formation de *complexes anormaux.*

Des dosages d'éléments minéraux, de sucre, d'urée, de sérine, de globuline, etc., qui ont rendu déjà de grands services à la clinique, ne suffisent pas toujours à éclairer certains états morbides. Nous savons maintenant qu'on ne peut se contenter

(1) Voir aussi bibliographie dans les Thèses de METZGER (10), VINCENT (93) et GIRAUD (94).

de recherches quantitatives, mais qu'il faut pousser les investigations jusque dans le domaine des modifications qualitatives, c'est-à-dire caractériser les complexes présents.

3° **Mise en évidence des complexes anormaux par des méthodes cliniques**. — Divers auteurs (VLES (63, 15), DOURIS (59), essayant de faire la théorie des réactions de précipitation sériques, ont montré que les réponses de celles-ci correspondent à des états physico-chimiques différents des protides mis en jeu par l'existence de *complexes anormaux*. Divers autres procédés empiriques : adsorption de colorants (64), viscosité du sang (2), vitesse d'hydrolyse, variation de pression oncotique ou de capacité tampon (7) des protides sériques, etc., reposent sur les mêmes faits. Ces méthodes sont de beaucoup moins fines que la cataphorèse, l'ultra-centrifugation, l'absorption ultra-violette, l'ultra-filtration, etc., dont il a été question plus haut, et c'est justement en raison de cette moindre sensibilité qu'elles peuvent se rendre utiles à la clinique, faisant le départ entre états à peu près normaux et états franchement pathologiques. La technique du coefficient-tampon semble être d'une sensibilité de cet ordre. C'est pourquoi nous avons jugé utile de reprendre le problème en vue des applications cliniques.

Or, le coefficient-tampon est la somme des effets des protides et des bicarbonates ; quand les protides sont modifiés, qu'advient-il de la réserve alcaline ? Les protides ont une action si manifeste sur le taux des bicarbonates que NICOLAJEW (66) a proposé l'hémogramme comme indicateur de l'état de l'équilibre acido-basique, dans les maladies sanguines. D'après cet auteur, l'acidose serait dûe à des particularités du métabolisme des cellules anormales ou trop précocement lancées dans le torrent circulatoire. Nous pensons qu'il n'y a pas relation de cause à effet entre les éléments figurés et le plasma, mais simplement variations concomitantes.

GLASS (7) a émis une idée originale sur l'un des mécanismes de production de l'acidose qu'il a considérée comme une conséquence possible de perturbations protidiques. Cet auteur a remarqué que dans certaines affections susceptibles de provoquer l'acidose, la capacité tampon (quantité de soude fixée par 1 gramme de protides à pH 7,4) des protides sériques extraits du sulfate d'Ammonium est souvent supérieure à la normale. Les protides sont donc capables de fixer dans le sang un excès de

base, et comme la quantité d'alcalin est pratiquement constante, c'est aux sels d'acides plus faibles, par exemple aux bicarbonates, qu'ils vont en emprunter. L'acidose se trouverait ainsi réalisée. Cette dernière hypothèse nous paraît très vraisemblable, nous avons en effet observé dans un état d'acidose (malade n° 105) que les protides extraits à l'acétone ont un pK inférieur à celui de la deuxième valence du CO^3H^2, et par conséquent sont capables de déplacer cet acide. *La réserve alcaline dépend donc dans une certaine mesure de l'état des protides sériques.*

Ces considérations nous ont amenée à prêter une attention particulière à diverses maladies sanguines, au mal de BRIGHT, et accessoirement à quelques cirrhoses hépatiques et néphrose lipoïdique.

CHAPITRE VI

APPLICATIONS CLINIQUES
II. — LEUCEMIES ET MALADIES SANGUINES (1)

On sait que dans les *états leucémiques*, il y a non seulement anomalies des éléments figurés, mais que les albumines plasmatiques sont, elles aussi, profondément modifiées. Ces troubles protidiques relèvent d'une double origine : d'une part la leucocytolyse, provoquée par des ferments anormaux ou en excès sur des éléments peut-être anormalement fragiles, ce qui a pour effet d'encombrer le sérum de produits de déchet : peptones, albumoses, acides aminés, acide urique (35) (68) (69) ; et d'autre part, quand la moelle osseuse est atteinte, des protides anormaux lancés par elle dans le courant circulatoire.

Pendant longtemps, on a cru que les leucémies s'accompagnaient nécessairement d'hypoprotéinémie et qu'elles ne provoquaient jamais d'hyperglobulinémie. La figure 14, construite avec les données de SNAPPER (52) en montre des exemples. L'on avait pensé pouvoir ainsi distinguer, par des dosages de sérine et de globuline, les leucémies des myélomes. Mais cette règle subit des exceptions : cinq cas de leucémie myéloïde, dont deux formes aleucémiques (70) (74), et deux cas de leucémies lymphoïdes (71) ont été signalés comme ayant donné une hyperprotéinémie (jusqu'à 148 0/00 de protides), et une hyperglobulinémie (jusqu'à 86 gr. de globuline 0/00). D'après LOEPER (74), cette élévation des globulines serait due à la cytolyse : les éléments figurés ont en effet un quotient albumineux inverse de celui du sérum ; et l'auteur a supposé que l'hyperprotéinémie et l'hyperglobulinémie apparaîtraient avec plus de régularité si l'on examinait les sujets après irradiation aux rayons X. On sait que

(1) Ce chapitre est extrait d'un travail, non encore terminé, entrepris avec R. WAITZ, et dont quelques parties seulement ont été publiées (67).

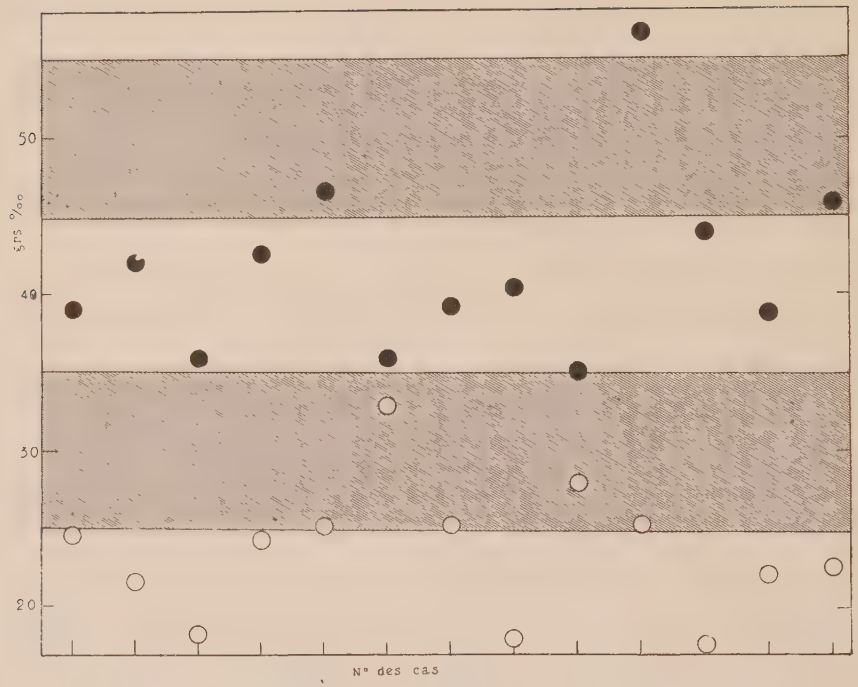

Fig. 14. — *Sérine et globuline en gr. 0/00 dans quelques cas de leucémies méloïdes (valeurs de SNAPPER).* ● *sérine,* o *globuline. La zone grise supérieure indique les variations normales de la sérine ; la zone grise inférieure indique les variations normales de la globuline (d'après FIESSINGER, OLIVIER, HERBAIN).*

la roentgenthérapie fait apparaître dans le sang des leucocytolysines qui peuvent provoquer une leucopénie allant jusqu'à une aleucie complète (72). Quant à savoir à quel stade s'arrête ces dégradations, la bibliographie fournit des renseignements contradictoires. DUCUING (73), irradiant des Chiens anormaux, consune légère baisse des albumines, surtout des globulines. LOEPER (74) irradie trois sujets atteints de leucémie myéloïde, et observe déjà vingt heures après le traitement une élévation des protides surtout marquée pour les globulines ; dans les jours qui suivent, le phénomène continue à évoluer parallèlement à la diminution des leucocytes. Ce même auteur rapporte les travaux de chercheurs roumains qui ont constaté une augmentation des acides aminés, en particulier de l'histamine. A l'inverse, PYENG RAY PAK (69) annonce une décroissance du taux des acides aminés et de l'acide urique par action des rayons sur des

leucémies myéloïdes. Quelques investigations sur le coefficient-tampon de leucocytes nous porteraient à penser que, les différences de doses ou de modes d'application des rayons mises à part, ces divergences relèvent d'une question de constitution chimique globulaire. Chez deux malades, l'un atteint de leucémie myéloïde, et l'autre de leucémie lymphoïde, nous avons déterminé le CT du sérum et des globules blancs. Les courbes de coefficient-tampon sont différentes pour chacun des individus (fig. 6). Pour un même sujet, sérum et leucocytes ont mêmes caractéristiques générales, ce qui prouve que les protides du sérum peuvent fort bien provenir de la lyse des globules blancs. Mais les courbes des deux sujets sont bien différents, ce qui conduit à penser que la dégradation des produits de lyse pourra se dérouler de façons dissemblables.

I. — CARACTERES DE LA COURBE DE COEFFICIENT-TAMPON DES LEUCEMIQUES

Nous avons étudié quatre cas de *leucémie myéloïde* et huit cas de *leucémie lymphoïde* qui ont donné lieu à seize déterminations de CT du sang (1). Les premiers ont présenté une acidose légère ou grave, quant aux seconds, un des sujets seulement a présenté une acidose légère.

N° 25 : M. Pfi... 45 ans *leucémie myéloïde* évoluant depuis trois ans. Radiothérapie jusqu'au 21/10/35, interrompue pour leucopénie et anémie. Rate énorme. Etat fébrile. Courbe de CT le 28/10/35. Décès un mois plus tard avec poussée myéloblastique terminale.

N° 33 : M. Ruy... ans, *leucémie myéloïde* non encore traitée. Le 19/10/36, foie augmenté de volume ; RA = 42, courbe de CT (fig. 15).

N° 54 : M. Mul..., 38 ans. *Leucémie myéloïde* évoluant depuis deux ans, panmyélophtisie. Dernière séance de radiothérapie le 26/11/37. Température 39°. Transfusion de 9/12/37. Courbe de CT le 11/12/37, RA = 11. Décès cinq jours plus tard (voir figure 15).

N° 64 : M. Kir..., 67 ans. *Leucémie myéloïde* évoluant depuis six ans. Poussée subaigüe terminale. 192.000 GB dont 34 % de myéloblastes et promyélocytes. Anémie intense Courbe de CT (voir figures 6 et 15). RA = 42.

N° 26 : Mme Pre... *Leucémie lymphoïde* évoluant en six mois vers la mort. Grosse anémie.

N° 27 : M. Vid... *Leucémie lymphoïde,* 45 ans. Courbe de CT (voir figure 15). Amélioré par radiothérapie, mort trois mois après (fig. 15).

(1) L'examen cytologique détaillé de plusieurs de ces malades a été publié par P. MERKLEN et R. WAITZ (75).

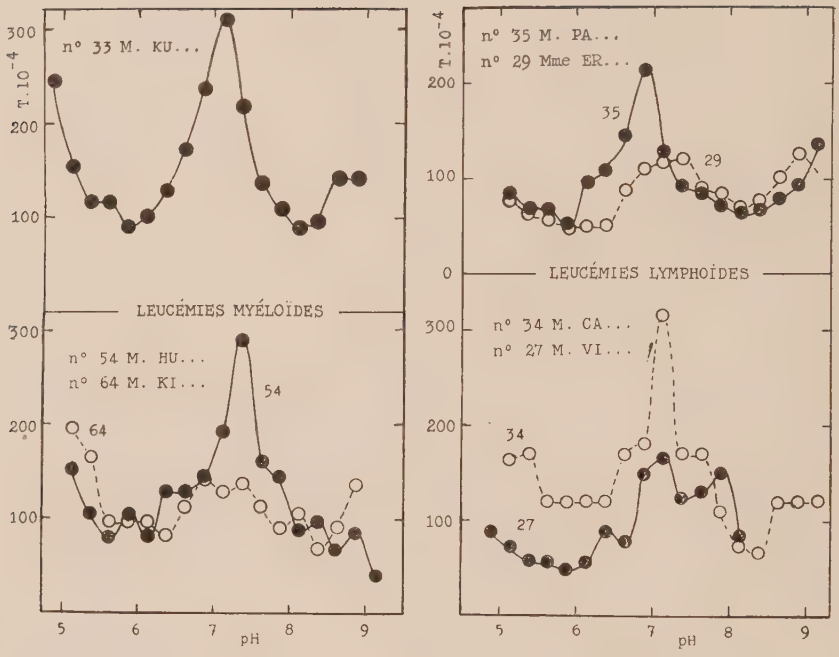

FIG. 15. — *Coefficient-tampon de leucémies myéloïdes et lymphoïdes. Erratum : lire n° 33 M. RU... n° 54 M. MU... et n° 34 Mme CA...*

N° 29 : Mme Ern..., 59 ans. *Mycosis fongoïde,* avec *leucémie lymphoïde* datant de 20 mois. Dernière application de rayons X 15 jours avant la détermination de la courbe de CT (figure 15). RA = 43. Prédominance dans le sang de cellules lymphoïdes jeunes. Décès trois mois plus tard.

N° 30 : M. Bas..., 34 ans. *Leucémie lymphoïde chronique* avec état subleucémique. Début trois ans avant, en 1933. Radiothérapie 1934-1935. Aggravation en 1936 avec anémie très prononcée. Transfusion, première courbe de neutralisation le 14/9/36 (figure 18). RA = 54. Amélioration relative de l'état général à la suite de transfusion et de médication hématopoïétiques. 2e courbe de neutralisation le 23/1/37 ; RA = 45.

N° 34 : Mme Car..., *leucémie lymphoïde.* Le jour où la courbe de CT (figure 15) a été effectué, RA = 51 ; état général moyen.

N° 35 : Enfant Pau..., 13 ans. *Leucémie lymphoïde aiguë* évoluant depuis cinq semaines, avec 225.000 GB, adénopathie, grosse rate, apyrexie (fig. 15).

N° 57 : M. ME..., 67 ans. *Leucémie lymphoïde subaigue* 286.000 GB, anémie très légère ; avec apparition d'une phlébite et d'un syndrôme diabétique. Fièvre. Première courbe de CT (voir fig. 6 et 18) le 29/4/38. Evolution : bilatéralisation de la phlébite. Radiothérapie avec disparition du syndrôme diabétique et chute de la leucocytose. Amélioration très nette de l'état général. Deuxième courbe de CT le 7/7/38. Apyrexie : bon état général mais 6.700 GB avec 4 % de granulocytoses ; anémie légère. Agravation subite le 10/7/38, et phénomène infectieux. Décès le 14/7/38.

N° 93 : M. Ang... *Leucémie lymphoïde subaiguë.* L'affection évolue depuis octobre 1939, par poussées : adénopathie, prurit, grande asthénie. En septembre 1941, 6e poussée ; pâleur prononcée, adénopathies multiples, épanchement pleural, splénomégalie, GR. 1.696.000 42 %, GB 443.000. Radiothérapie suivie d'une amélioration en novembre 1941. En janvier 1942, réapparition d'un prurit féroce.

Début mars 1942, état en plateau. 16 mars, urée 0,28 gr. %. 20 mars, GR 4.456.000, HG 95 %, GB 26.900 (légère augmentation par rapport à une numération faite en novembre 1941. 23 mars, courbe de CT, n° 93 a (figure 17) ; sérine 49 gr. %, globuline, 22 gr. %.

Le prurit persiste ; fin mars, apparition de leucémides cutanées. Le 17 avril, GR 4.464.000, HB 78 %, GB 15.400 ; courbe de CT n° 93 b (figure 17), une heure après la dernière irradiation X. Sérine 52 gr. %, globuline 18 gr. %.

On pratique la radiothérapie lombaire. Apparition d'une furonculose qui persiste jusqu'en mai. Le 28 avril, GR 4.736.000, HG, 82 %, GB, 10.000, et le 13 mai, GR, 4.600.000, HG, 86 %, GB, 8.200. On continue la radiothérapie. Le 15 mai, épistaxis très abondante ; le 16 mai, apparition de petites lésions cutanées papuleuses ; le 18 mai, courbe de CT, n° 93 c (figure 17) ; sérine 48 %, globuline, 21 %.

En résumé, le pouvoir-tampon global et le coefficient-tampon à pH 7,3 des sérums leucémiques sont le plus souvent faibles. Dans la moitié des cas environ, toute la courbe de coefficient-tampon s'est trouvée effondrée et a correspondu à un abaissement de la réserve alcaline ; dans les autres cas, la réserve alcaline est restée normale, et la bande du bicarbonate est apparue étroite avec un contrefort de sérine plus ou moins marqué. Dans l'ensemble, les courbes ont le plus souvent manifesté un bouleversement par rapport au normal, traduisant les perturbations protidiques provoquées par l'affection.

Pour comparer les leucémies à d'autres affections, nous avons mis en évidence les variations du taux de l'ensemble des protides et celui de la sérine. Le premier a été exprimé par un *pouvoir tampon global* (quantité d'HCl N/10 nécessaire pour amener 1 cm^3 de sérum de pH 9 à pH 5), et le second par la *hauteur de la bande B2*. Construisant un graphique avec ces deux coordonnées, et y portant les résultats des courbes de coefficient-tampon, nous avons observé que les *sujets normaux* se groupent dans une zone neutre du côté des valeurs élevées des cordonnées, et qu'au contraire les *leucémiques* se répartissent dans une zone de coordonnées basses qui empiète légèrement sur la zone normale (fig. 16). Ces deux zones font le départ entre protides sériques non modifiés, et protides dont la structure est bouleversée. Ces résultats obtenus avec les leucémies ne font que traduire la baisse de la sérine et des protides totaux qui accompagne le plus souvent ces affections, et ont même valeur

diagnostique que les dosages chimiques. Postérieurement à la publication de cette figure 16, le sujet (n° 93, fig. 17) a donné, à deux reprises, des valeurs qui se sont placées dans la zone normale, c'est-à-dire ont un peu débordé la limite pointillée que nous avions tracée arbitrairement. Ces résultats ont été confirmés par les dosages chimiques qui ont montré que le taux des protides de ce malade était resté normal (1).

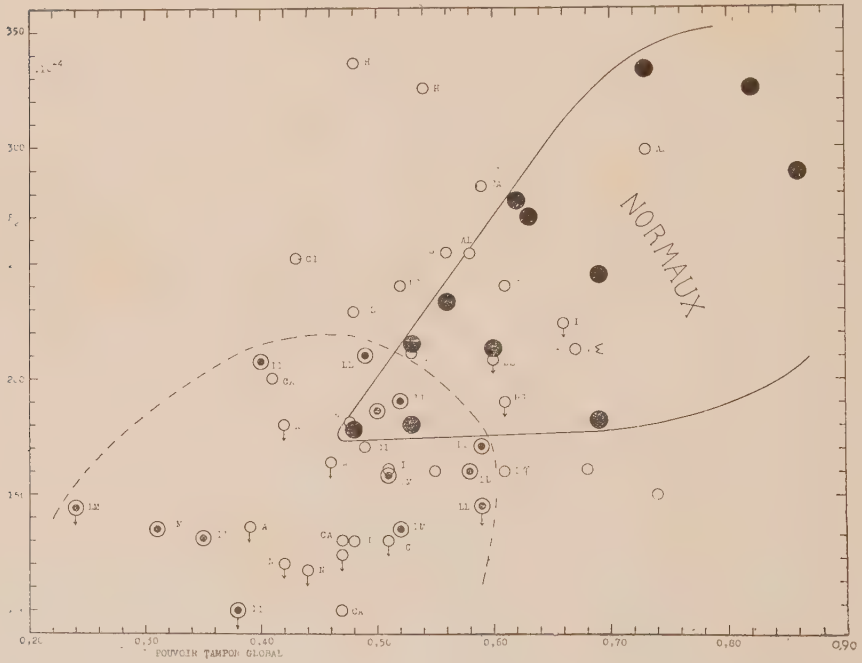

Fig. 16. — *Hauteur de la bande B2 des sérums à pH 7, (3), en fonction du pouvoir tampon global de pH 9 à 5.* ● *normaux ;* ○ *leucémies ; LI, leucémies lymphoïdes ; LM, leucémies myéloïdes ; H, maladie de HODKIN ; HG, syndromes hémogéniques ; LS, lymphosarcomes; Ca, cancèrs divers; B, maladie de BIERMER; I, ictères hémolytiques; N, néphrites ; AL, anémies légères diverses; CI, cirrhoses; A, maladie d'ADDISON ; R. rhumatisme infectieux ; D, diabètes ;* ♀ *tuberculose ;* ♀ *syphilis.*

Cette constance des protides et même cette légère tendance des globulines à la diminution ont persisté, malgré la décroissance des globules blancs (de 27.000 à 8.000), et la proximité

(1) Etude non encore publiée avec R. WAITZ et L. THIVOLLE.

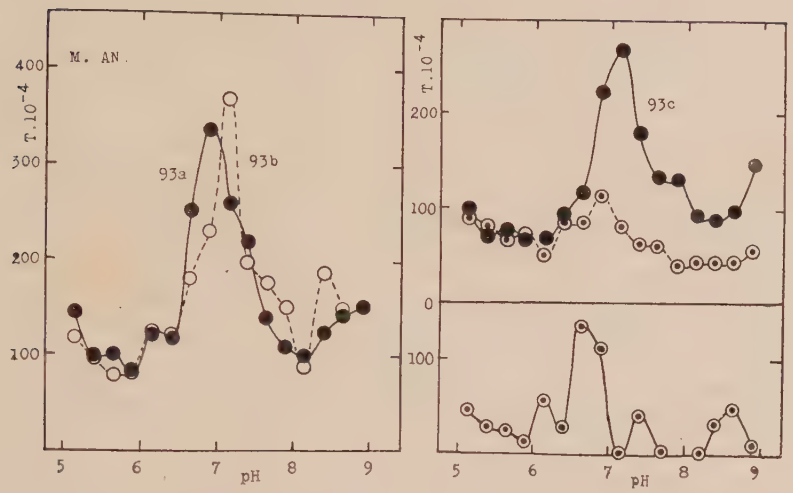

FIG. 17. — *Evolution du coefficient-tampon du sérum d'un sujet atteint de leucémie lymphoïde ; les lettres a, b, c, indiquent l'ordre dans lequel ont été faits les prélèvements sanguins.* ⊙ *en haut à droite, courbe de l'extrait acétonique ; en bas, à droite, différence entre les courbes du premier et du troisième prélèvements.*

des mesures (parfois une heure pour le n° 93 b), après les séances de rayons X. De tels résultats infirment le caractère général que LOEPER avait voulu tirer de l'action de la radiothérapie sur quelques cas de leucémies.

Contrairement aux deux prélèvements précédents, la courbe de coefficient-tampon de la troisième observation a été peu élevée et le point figuratif dans la figure 16 s'est nettement placé dans la zone leucémique. Or, ce troisième échantillon de sérum a subi deux modifications : d'une part la courbe de coefficient-tampon de l'extrait acétonique s'est montrée anormale ; d'autre part la différence entre les courbes du premier et du dernier prélèvement ont indiqué une perte de myxoprotéine (figure 17 en bas à droite). Ces changements qui caractérisent le dépassement d'un certain seuil d'altération des protides, annonçant l'accentuation de la maladie, ne correspondent pas ici à une aggravation clinique, mais semblent en rapport avec l'épisode hémorragique récent qui a vraisemblablement déclanché une excitation des centres régénérateurs.

II. — TENTATIVES DE PRONOSTIC AU MOYEN DE LA COURBE DE COEFFICIENT-TAMPON ET DU GRAPHIQUE : HAUTEUR DE B2 — POUVOIR TAMPON GLOBAL

La courbe de coefficient-tampon n'a pas de valeur diagnostique, nous verrons par contre qu'elle peut quelquefois servir au pronostic. Nous examinerons d'abord des cas de leucémies et de maladie de HODGKIN à la phase terminale, nous comparerons ensuite un malade avec lui-même au cours de l'évolution clinique de diverses affections, enfin nous opposerons maladie de BIERMER et ulcus gastroduodénal, affections qui ne rentrent pas dans le même cadre nosologique.

1° **Leucémies et maladie de Hodgkin à la phase terminale.** — Il arrive souvent que, dans les cas graves, l'aspect général du coefficient-tampon soit à lui seul signalétique d'une évolution fatale dans un délai rapproché et prenne la valeur d'un pronostic. Ainsi *l'effondrement du coefficient-tampon* ou *l'isolement d'une bande unique* traduisent, comme on l'a vu (p. 30) des altérations protidiques importantes. Il n'est pas étonnant que sur cinq cas de leucémies observés par nous quelques jours avant le décès, trois aient eu un coefficient-tampon effondré, et deux une bande isolée et grêle : par contre, quatre cas de maladie de HODGKIN arrivés à la phase terminale ont présenté chacun l'un des quatre types de coefficient-tampon. Alors que dans les leucémies avancées, les bouleversements protidiques sont de règle, dans la maladie de HODGKIN, en dehors d'une augmentation des globulines qui accompagnent parfois les poussées fébriles (76), les protides ne subissent pas de modifications protidiques.

De même l'on conçoit aisément que les points situés à la périphérie du graphique bande B2 — pouvoir tampon global, et qui correspondent aux déséquilibres les plus marqués, figurent des états qui ont précédé la mort de quelques jours.

Mais ce qui importe davantage en pathologie, ce n'est pas tant une image obtenue une fois par hasard que la comparaison du malade à lui-même au cours de l'évolution de son affection.

2° **Comparaison d'un malade à lui-même** (fig. 18). — Nous distinguerons les cas où il y a eu aggravation, amélioration, état stationnaire.

a) *Aggravation.*

N° 36 : Madame Hec..., 48 ans, *Hodgkin, pseudotumoral leucopénique.* Premier prélèvement le 4/11/36. RA = 54. Amélioration clinique en novembre-décembre 36. En janvier 37, aggravation considérable de l'état général ; deuxième prélèvement le 15 janvier ; RA = 44. Décès neuf jours plus tard.

N° 43 : M. Wit..., 43 ans. *Lymphosarcome.* Etat général très mauvais au premier prélèvement le 18/11/1937 ; RA = 56 ; Deuxième prélèvement le 13/4/1937 ; RA = 56 ; aggravation clinique ; Décès le 1/6/1937.

L'évolution du coefficient-tampon du n° 36, où les protides ont tellement baissé que le pouvoir tampon ne semble guère assuré que par les bicarbonates, annonce un décès proche d'une semaine. Il en est à peu près de même du n° 57. Quant au n° 43, le mode d'évolution du coefficient-tampon est d'un type plus rare se traduisant par l'exaltation de la bande C qui prend le devant de la scène ; et il aboutit à un décès en six semaines.

b) *Amélioration.* — Le n° 30 (cf. p. 62), en s'améliorant, a marqué une tendance à reproduire un coefficient-tampon normal quoique encore bas.

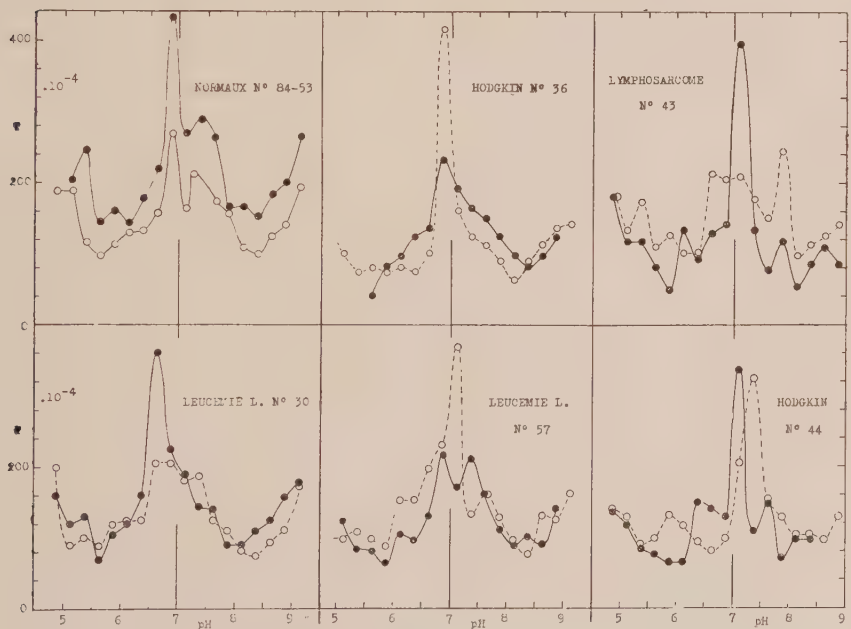

FIG. 18. — *Evolution du coefficient-tampon du sérum au cours de diverses maladies sanguines :* —●— 1er *prélèvement ;* - - O - - 2e *prélèvement. En haut et à gauche, sérums de sujets normaux.*

Le n° 93 a déjà été discuté (p. 62 et 63).

c) *Etat grave sans amélioration.* — Un exemple nous en est fourni par le n° 44.

N° 44 : M. Tra... 41 ans. *Hodgkin médiastinal chronique.* Début en novembre 1935. On pratique la radiothérapie. En février 1937, état général très aggravé avec épanchement pleural ; premier prélèvement le 26/11/37 ; RA = 66. Aggravation. Deuxième prélèvement le 10/11/1937 ; RA = 59. Décès le 20/4/1937.

D'un prélèvement à l'autre, la courbe presque inchangée a subi une simple translation vers les pH élevés.

Les changements brusques du coefficient-tampon ne sont qu'une des modalités de « *la tempête physico-chimique* » signalée par VLES et de COULON (77) pour le point isoélectrique, et qui sert souvent de prélude à un *exitus* proche.

3° **Opposition de la maladie de Biermer et de l'ulcus gastro-duodénal.** — Ces deux affections sont tout à fait différentes. Quoique la muqueuse gastrique joue un rôle dans toutes les deux, l'ulcus est une affection des *voies digestives, l'anémie de* BIERMER est une *maladie sanguine*. Leurs chimismes sont d'ailleurs tout à fait opposés : anachlorhydrie dans l'une, hyperchlorhydrie dans l'autre. Ce qu'il est intéressant de faire ressortir, c'est d'un côté, tant que l'ulcère ne saigne pas, le contraste des deux affections qui peut persister malgré des épisodes aigüs ; et d'un autre côté, à partir du moment où il y a hémorragie abondante, le caractère d'anémie profonde qui rapproche la courbe de l'ulcus de celle d'une maladie sanguine (1).

a) *Ulcus gastro-duodénal* (fig. 19). — Nous avons étudié six cas d'ulcus, dont un sujet guéri (n° 72), et les cinq autres en période douloureuse.

N° 82 : M. Jay... Caoutchoutier ayant travaillé dans la benzine. Douleurs extrêmement violentes, à type crampes, apparaissant brusquement vers 11, 15, 22 heures, et évoluant depuis un mois sans un jour d'interruption. Examen radiologique : *ulcus de la petite courbure ;* examen gastroscopique : ulcère à fond sagneux entouré d'une énorme collerette d'œdème. Courbe de CT en pleine période douloureuse. Après traitement par protéinothérapie, disparition des douleurs et de la niche de la petite courbure.

N° 83 : M. Béa... *Ulcus duodénal* évoluant depuis 7 ans avec une périodicité absolument typique : deux périodes douloureuses par an, au printemps et à l'automne pendant 3 semaines. N'a jamais eu d'hématémèses, ni de complications.

(1) Cette étude, entreprise avec CHAUMERLIAC et WAITZ, n'a pas encore été publiée.

N° 86 : M. Gou... *Ulcus gastrique* ancien à périodicité atypique évoluant depuis 6 ans. Deux hématémèses importantes, entre à l'hôpital à la suite d'une perte de sang d'environ 1 litre, qui a entraîné une *anémie* intense du type *hypochrome*. Examen du sang : GR 1.616.000 ; Hb 28 % ; GB 5.200 ; globulins 217.000. Courbe de coefficient-tampon : sérine = 49 gr. 300 ; globuline = 27 gr. 200. On remonte l'anémie et pratique une gastrectomie. Suites opératoires normales. Etat général devenu rapidement excellent.

N° 90 : M. Tab..., 41 ans. *Ulcus gastrique* à périodicité typique, évoluant depuis 5 ans sans aucune note pathologique autre ; mais les examens radiologiques ne permettent pas de déceler l'ulcère. Pour les dosages de sérine et globuline, voir le tableau, page 78.

N° 98 : M. Cha..., 44 ans. *Ulcus gastrique*, évoluant depuis 5 ans ; en période douloureuse d'un mois, avec tous les caractères de la crise ulcéreuse. Examen radiologique : ulcus de face caractéristique. Pour les dosages, voir le tableau page 78.

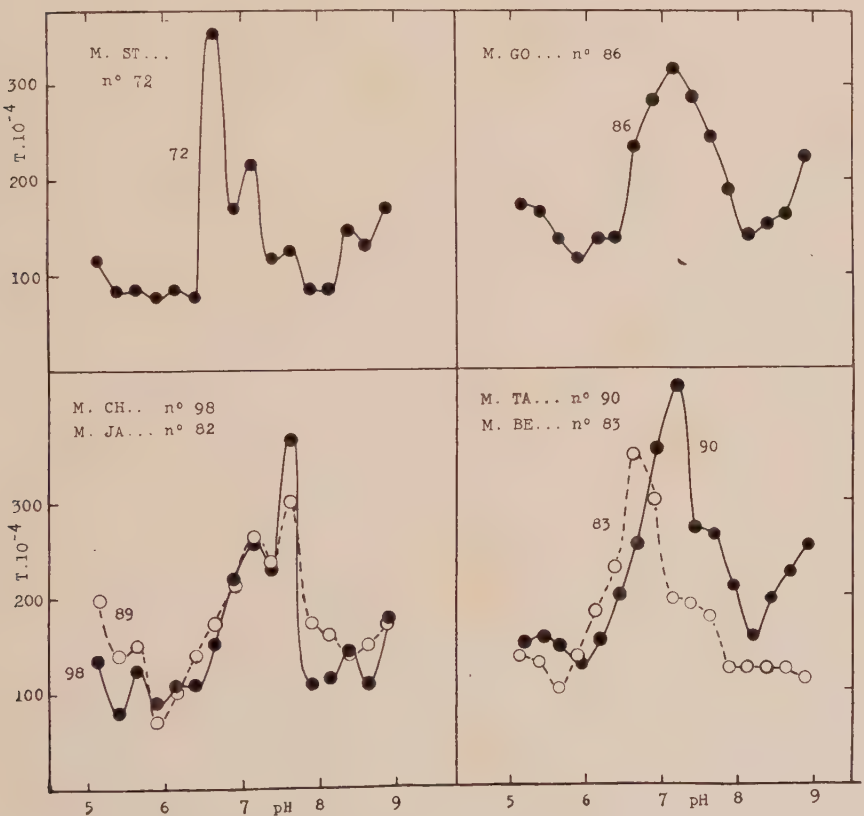

Fig. 19. — *Coefficient-tampon du sérum dans quelques cas d'ulcus gastro-duodénal. N° 72, sujet guéri ; n°s 82 et 83, sujets en période douloureuse ; n° 86, sujet ayant eu des hémorragies importantes et se trouvant en état d'anémie.*

La figure 19 montre les courbes de coefficient-tampon. Celle du malade guéri (n° 72) est tout à fait normale ; celles des sujets n°s 82, 98, 83 et 90 montrent le passage à des modifications de plus en plus accentuées ; enfin, le n° 86 présente une courbe d'où les caractères normaux ont complètement disparu, et où le malade est entré dans une anémie grave.

Dans le graphique hauteur de B2- pouvoir tampon global, les trois premiers sujets ont occupé la région haute de la zone normale, et le dernier la région basse se rapprochant des leucémies et de maladie de BIERMER.

b) *Maladie de Biermer.* — Comparativement, quatre cas de maladie de Biermer ont été étudiés.

N° 107 : M. Cha..., 47 ans. *Maladie de Biermer,* apparue en hiver 1940-1941. Amaigrissement progressif de 17 kilogs. Œdème rétro-malléolaire léger blanc et mou. Le 19/6/42, examen du sang : GR 3.568.000 ; Hb 68 % ; GB 7.500 ; sérine 46 gr. 0/00 ; globuline 28 0/00. Courbe de CT.

N° 52 : M. Gui..., 66 ans. *Maladie de Biermer,* depuis 6 mois ; asthénie ; amaigrissement ; apyrexie ; léger syndrome parétique des membres inférieurs. Examen du sang le 23/4/1937 ; GR 1.000.000 ; Hb 40 % ; courbe de CT ; RA = 66.

N° 41 : M. Wag..., 56 ans. *Maladie de Biermer,* depuis 2 ans. Troubles neuro-anémiques ; paresthésies depuis le début, suivies de paraplégie. Exa-

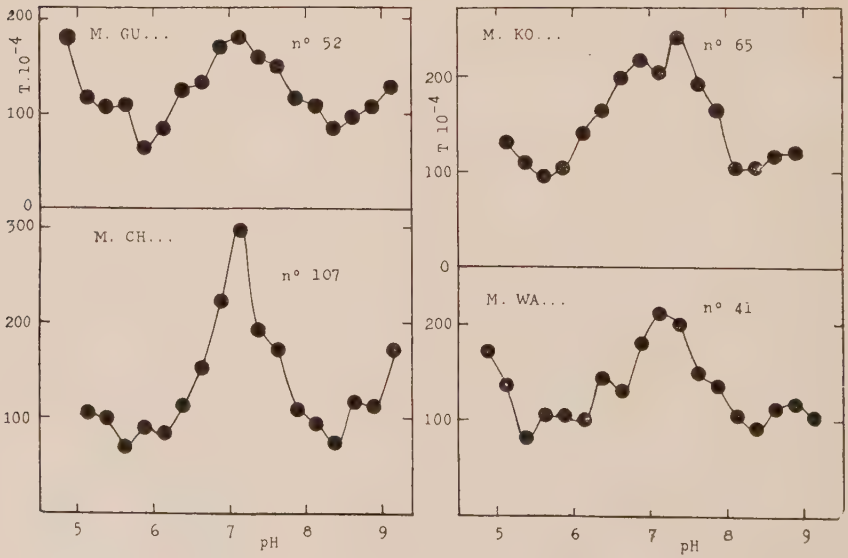

Fig. 20. — *Coefficient-tampon du sérum dans quelques cas de maladies de BIERMER. N° 41, 52, 65, malades en état très grave.*

men du sang en novembre 1936 ; GR 470.000 ; Hb 20 % ; GB 1.000. Amélioration après traitement par des extraits de foie et du gastrhéma. Le 30/1/37, examen de sang : GR 1.500.000 ; Hb 40 % ; GB 2.000 ; caillot irrétractible ; résistance globulaire variable ; courbe de CT.

N°65 : M. Kof... Prélèvement de sang le 5/7/38, lors d'une rechûte et pendant une période d'aggravation. GR 1.800.000 ; HB 55 % ; RA = 60 ; courbe de CT.

Les courbes de neutralisation sont indiquées sur la figure 20 ; toutes, sauf l'une, sont effondrées ; seule la courbe du sujet le moins atteint, n° 107, présente encore les vestiges de la courbe normale.

CONCLUSION

Les courbes de coefficient-tampon indiquent un seuil à partir duquel les altérations des protides sanguins sont si profondes qu'elles peuvent présenter parfois une valeur de pronostic. Ces altérations sont rapidement réalisées dans les leucémies ; pour les autres maladies sanguines, le trop petit nombre de cas de chacune d'elles ne nous permet pas encore de conclure. A la phase ultime, le coefficient-tampon, tout comme le point isoélectrique, présente l'aspect de « tempête » signalé par VLES et DE COULON.

CHAPITRE VII

APPLICATIONS CLINIQUES

III. — NEPHRITES (78)

Quand nous avons abordé l'étude des néphrites, nous avons été frappée du contraste saisissant qui existait entre les courbes de coefficient-tampon, relativement peu modifiées, des néphrites subaiguës, et celles le plus souvent très altérées, des néphrites chroniques. Nous avons ainsi été conduite à étudier incidemment quelques autres affections aiguës. En dehors de ce problème, les néphrites demandent encore d'envisager celui de l'azotémie et celui de l'hypertension que nous avons aussi rapidement regardés.

I. — AFFECTIONS AIGUES ET SUBAIGUES

Les sujets suivants ont été étudiés :

N° 92 : M. Boy..., 65 ans. *Congestion pulmonaire aigüe.* A son entrée dans le service, le malade présente une congestion pulmonaire des deux bases, et des signes d'éthylisme. Il décède une douzaine d'heures après. Examen du sang : BW + ; urée 0,65.

N° 87 : M. Lév..., 38 ans. *Maladie de Fernet-Boutland.* Début brusque par une température de 40°, ébauche de frissons, ballonnement abdominal, arrêt des matières et des gaz pendant deux jours. Pendant 15 jours, température oscillante entre 38 et 39°, on effectue la courbe de CT. Apparition d'une ascite discrète et d'un épanchement pleural bilatéral. Après deux mois de repos et d'ultraviolet, l'état du malade devient satisfaisant.

N° 88 : M. Zun..., 21 ans. *Néphrite subaigüe,* d'origine rhino-pharyngée, sans atteinte rénale préalable et suivie de guérison en quelques jours. Au moment de la courbe de CT (fig. 21 et 22), TA 18-11,5 ; albumine 7,5 o/oo ; urée sanguine 0,32, en diminution par rapport aux jours précédents ; sérine = 32 gr. 6 o/oo ; globuline 32,5 gr. o/oo.

N° 108 : M. Dhe..., 43 ans. *Hépato-néphrite subaiguë.* Début brusque le 14/6/1942, température à 39°, somnolence, oligurie intense (durant probablement depuis 4 jours). Malade jaune, obnubilé. Urines oscillant de 400 à 600 cm3, bouillon sale, nombreuses cellules rénales, cylindres granulo-hyalins, cellules des premiers tubes contournés, pigments biliaires (examen du Pr. Aron ; albumine 0,50. Urée sanguine 1,95 gr. 0/00 ; TA 11,5-7. Le CT est déterminé 5 jours après au moment où la diurèse est déclanchée. Apparition d'un ictère franc, 0,60 gr. de pigments biliaires. Amélioration le 23/6, la somnolence a disparu, urée sanguine 0,75 ; le 29/6, urée sanguine 0,25. L'élément rénal a très rapidement disparu, mais l'élément hépatique persiste encore le 3/6. Etiologie indéterminée, il ne semble pas que la spirochétose soit en cause.

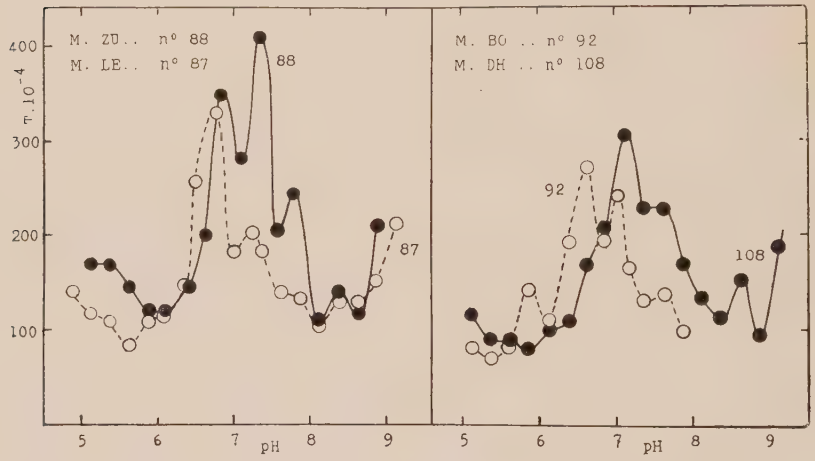

Fig. 21. — *Coefficient-tampon du sérum dans quelques affections aiguës. N° 87, maladie de FERNET-BOULAND ; n° 88, néphrite subaiguë ; n° 92, congestion pulmonaire aiguë ; n° 108, hépato-néphrite subaiguë.*

La figure 21 montre que les courbes de coefficient-tampon sont relativement peu modifiées par rapport au normal. Une *bronchite aiguë* (n° 9) nous avait donné les mêmes résultats. Le même phénomène a été signalé par BESSZNOFF et VERTRUYEN (33) pour le liquide céphalo-rachidien dans un cas de *fièvre typhoïde.*

Ainsi donc, dans les affections aiguës ou subaiguës, tout se passe comme si *la brusquerie de l'invasion de l'organisme n'avait pas laissé aux constituants sériques,* tout au moins à ceux qui sont perceptibles dans la région de pH 5-9, *le temps d'être profondément modifiés.* Cette remarque sur le rôle de la durée de

l'affection est à rapprocher de celle d'ALEXEIEFF (79) au sujet de l'anémie dans les néphrites, et sur laquelle nous reviendrons p. 80.

Soulignons que d'autres techniques physico-chimiques plus fines : cataphorèse, pouvoir alexique, vitesse de sédimentation, etc., sont au contraire sensibles à de minimes variations sériques. Ainsi que nous l'avons indiqué plus haut, la *technique de coefficient-tampon mesure un seuil d'altération.*

II. — COURBES DE COEFFICIENT-TAMPON DES NEPHRITES CHRONIQUES

Cinq malades ont été étudiés, et l'un a été suivi pendant six mois jusqu'à son décès. Les courbes de sérum entiers sont reproduites dans la figure 22, celles d'extraits acétoniques dans la figure 12.

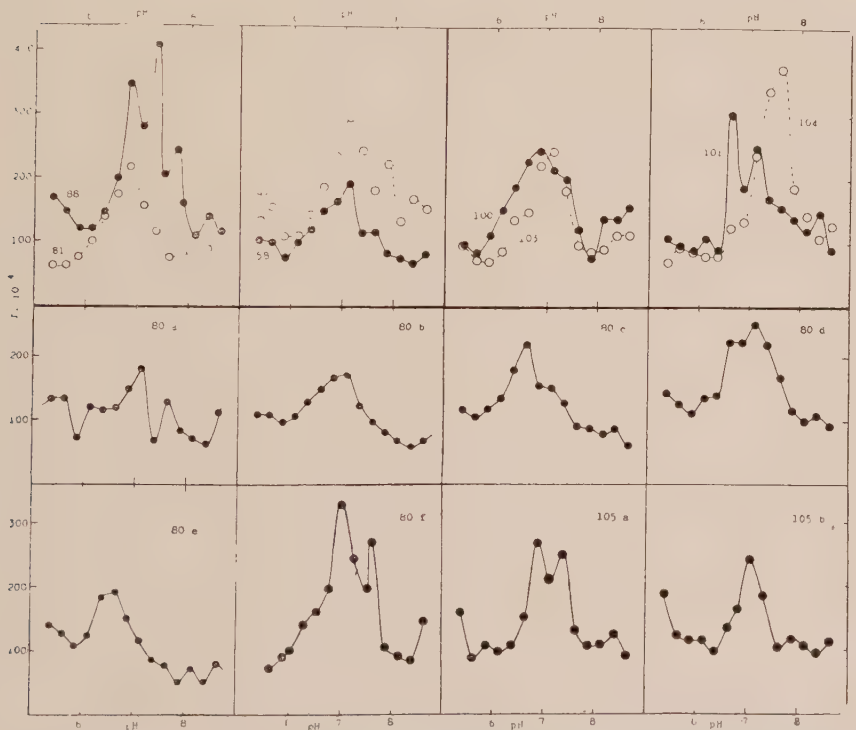

FIG. 22. — *Courbes de coefficient-tampon dans diverses affections. Néphrites : N*os 88, 58, 97, 100, 105*a*, 105*b*, 80 (*a, b, c, d, e, f ; évolution du même malade) ; azotémie n°* 103 ; *hypertensions bénigne n°* 101 ; *maligne n°* 104 ; *néphrose lipoïdique n°* 81.

N° 58 : M. Par... *Néphrite chronique urémigène et anémie.* Urée sanguine 2,40. Les dosages non indiqués dans le texte sont portés dans le tableau page 78. Hauteur globulaire 27 ; RA = 39. Courbe de coefficient-tampon effondrée, pas de bandes distinctes, maximum à pH 7,1.

N° 97 : M. Bar..., 35 ans. *Néphroaortite spécifique* avec petite insuffisance rénale certaine tout à fait à son début. La courbe de CT, quoique plus élevée, a jusque dans le détail les mêmes caractéristiques que celle du n° 58.

N° 100 : M. Arc..., 42 ans. Malade décédé au cours de *complications cardio-vasculaires,* dûes à son hypertension, cette dernière évoluant sur un fonds de *néphrite chronique urémigène* très moyennement marquée. Courbe de CT comparable à celle du n° 58, mais moins que le n° 97. Extrait acétonique normal.

N° 105 : M. Cze..., 39 ans. *Néphrite chronique urémigène.* Etat grave ; RA 41,4 ; TA 20,5-14,5 ; pouls 170 ; volume urinaire 450 cm3. Courbe de CT basse, cependant assez voisine de celle d'un normal, probablement en raison de l'oligurie (cf p. 79).

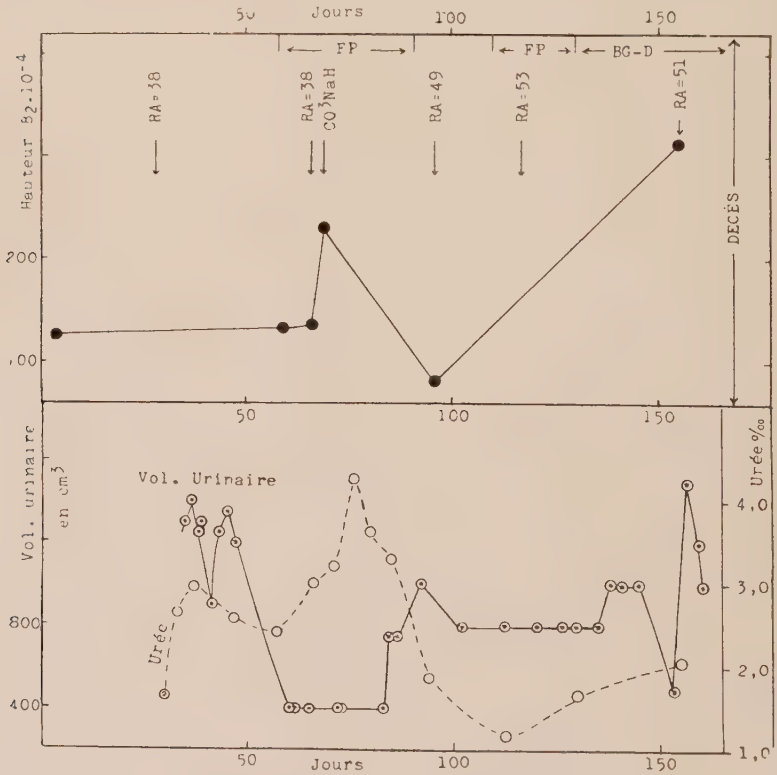

FIG. 23. — *Evolution du malade n° 80. En haut : hauteur de la région pH 7,3 en fonction du temps ; RA = réserve alcaline ; FP = frottement péricardique ; BG = bruit de galop ; D = dyspnée. La flèche CO³NaH indique la date d'une injection de ce sel. En bas : à gauche, volume urinaire par 24 heures ; à droite, urée en grs 0/00.*

L'extrait acétonique indique une profonde perturbation des protides marquée par un important étalement entre pH 6,1 et 6,6 de la bande des globulines, ce qui est peut-être à rapprocher des transformations des complexes glucides-globulines signalés par BIERRY et RATHERY (80) dans les néphrites chroniques urémigènes et dont nous discuterons (p. 82) le rôle dans l'acidose.

Malgré deux transfusions (l'une de 500, l'autre de 400 cm3), suivies d'une amélioration passagère, l'état est devenu plus grave (urée 5,80 gr. o/oo, RA 38,5), et la courbe de CT de l'extrait acétonique n'a pas été modifiée. Cependant, dans les 15 jours qui ont suivi, le malade s'est amélioré, et le taux de l'urée est tombé à 1 gr. 45 0/00.

N° 80 : M. Haf..., 38 ans. *Néphrite chronique urémigène et hydropigène avec anémie.* Malade depuis 8 ans. Notre premier examen de sang a été pratiqué le 4/9/41. Pendant les quatre premiers mois de notre étude, le CT s'est montré constamment bas (fig. 22, n° 80 *a, b, c, d, e, f*). Aggravation : apparition d'un frottement péricardique le 27/10/41. Cependant, à la suite d'une injection intra-veineuse de bicarbonate de Sodium (80 d), la courbe a subi une ascension et son sommet a été déplacé de pH 6,6 à pH 7,1 et dans l'ensemble elle a manifesté une tendance à se rapprocher de la normale (fig. 8). Mais cet aspect ne s'est pas maintenu ; le 5 décembre la courbe est devenue à nouveau anormale et effondrée (80 e), bien qu'il y ait eu une très nette amélioration clinique : RA 49, et disparition du frottement péricardique depuis le 1er/12/41. Or, le 19/12/41, le frottement péricardique réapparaît, il s'y ajoute un bruit de galop qui persistera jusqu'à la fin. A la même date, le malade commence des crises dyspnéiques très intenses. Au cours de notre étude il y a eu deux périodes d'oligurie, qui ont coïncidé avec l'élévation du coefficient-tampon dans la région de pH 7,2-7,5, et une tendance de la courbe à se rapprocher de la normale. La figure 23, qui représente les variations du volume urinaire, de l'azotémie et de la hauteur de la bande B2 (c'est-à-dire approximativement la quantité de sérine), résume l'histoire de ce malade.

Du point de vue pronostic, il semble que la courbe 80e ait précédé la clinique en annonçant une aggravation. Toutefois, treize jours avant le décès, la courbe de CT a manifesté brusquement une tendance à se rapprocher de la normale, le malade étant encore en période d'oligurie. Nous étudierons plus loin (p. 79) les variations de la bande B2 et de l'urée au cours de l'évolution clinique de ce malade.

Nous avons comparé à ces malades un cas d'azotémie d'origine extra-rénale :

N° 103 : M. Der..., 55 ans. *Azotémie au cours d'une hémorragie méningée.* Les courbes de CT du sérum entier et de l'extrait acétonique sont déformées.

Tableau — concentrations en grs ‰

Nº	Glob	Sér.	pH glob	pH sér.	Urée	Cl glob.	Cl plasm.	Observations cliniques
84	32,6	46,4	6,6 x	7,4 x	—	—	—	normal
94	—	—	6,6 x	7,4 x	—	—	—	normal
58	—	—	—	—	2,40	2,70	3,81	néphrite chronique urémigène et anémie
80b	—	—	—	—	2,40	2,38	3,94	néphrite chronique urémigène et hydropigène, anémie
80c	—	—	—	—	3,00	2,32	4,04	
80d	—	—	—	—	3,(20)	—	—	
80e	—	—	—	—	1,88	—	—	
80f	—	—	—	—	2,06	2,27	3,80	
81	31	22	—	—	0,29	2,14	3,97	néphrose lipoïdique
88	32,5	33,6	—	—	0,32	2,30	4,05	néphrite subaigue
89	33	34	6,6x	7,4x	—	—	—	cirrhose d'origine splénogène possible
90	24	57	6,6x	7,5x	—	—	—	ulcus gastrique
92	—	—	6,5x	7,4x	0,65	—	—	congestion pulmonaire aigüe, éthylisme, azotémie.
93b	18	52	6,6x	7,4x	—	—	—	leucémie lymphoïde
97	30	50	—	7,4x	0,32	2,23	3,87	néphroaortite spécifique
98	19	54	6,4	7,4	—	—	—	ulcus gastrique
99	34	55	6,4	7,4	0,34	2,19	3,65	diabète
100	—	—	6,6	7,4	1,15	—	—	néphrite chronique urémigène
101	36	53	—	—	0,45	—	—	hypertension solitaire préménopausique
102a	—	—	6,6	7,4	—	—	—	tétanie persistante chez un enfant
103	31	52	—	7,4	0,62	1,72	3,72	azotémie au cours d'une hémorragie méningée
104	24	43	—	—	0,30	1,81	3,75	hypertension maligne
105	—	—	—	—	2,50	2,14	3,55	néphrite chronique urémigène

III. — DONNEES GENERALES SUR LES MODIFICATIONS SERIQUES DANS LES NEPHRITES

Dans ce paragraphe, deux points vont fixer notre attention : les modifications protidiques, et la baisse de la réserve alcaline.

1° **Modifications protidiques.** — Dans la néphrite hydropigène, dans les néphroses, et à la période terminale de certaines néphrites urémigènes (54), on observe fréquemment une *hypoprotéinémie*. Comme l'ont montré différents auteurs (METZGER (10), JEANBRAU et CRISTOL (54), Ch. ACHARD (40), EHRSTROM (61)), cette baisse de protides peut relever de plusieurs mécanismes : perte par les urines, action des diastases, déviations de synthèse, que nous allons rapidement passer en revue.

a) *Albuminuries.* — Dans l'albuminurie des néphrites avec œdèmes, la sérine et les globulines ne sont pas dans les mêmes proportions dans les urines et dans les sérums (FLORENCE et VINCENT (81), PIETTRE (8). Il y a à la fois *hypoprotéinémie* et *hyposérinémie*, le phénomène pouvant se produire, ainsi que l'explique PIETTRE, par un double mécanisme : sortie de sérine par simple *filtration* rénale sous l'influence de troubles de la circulation ; et départ simultané de *sérum* en nature par la brèche du filtre rénal.

Du point de vue qui nous intéresse, tant que ces malades urinent, la courbe de coefficient-tampon de leur sérum est non seulement basse (fig. 80 c et 80 e), mais est amputée de toute la partie comprise entre pH 7,2 et 7,5. Par contre, quand s'installe l'oligurie, les taux de sérine et de globuline sanguines sont moins disproportionnés, et, *bien que l'état clinique s'aggrave, la courbe de coefficient-tampon du sérum prend un aspect général se rapprochant de celui du normal.* Un exemple en est donné par les courbes n^{os} 80 et 105. Cette élévation du coefficient-tampon vers pH 7,3 dûe à l'oligurie est d'ailleurs parallèle à celle de l'azotémie (1). Pas plus que le taux de l'urée, l'aspect général de la

(1) Il semble qu'il y ait contradiction avec ce que nous avons dit p. 43, mais il n'y a qu'une apparence, le malade étant en oligurie.

courbe de coefficient-tampon du sérum ne permet pas de faire un pronostic si le malade est en oligurie.

Une remarque s'impose, déjà signalée par LINDER (90) et d'autres : un calcul simple montre que la sérinurie (au plus de 10 grs par 24 heures) n'explique qu'en partie l'hypoprotéinémie ; il faut alors faire appel à d'autres mécanismes.

b) *Actions diatasiques.* — JEANBRAU et CRISTOL remarquent d'une part que dans les derniers stades de la néphrite urémigène, l'élévation de l'azote non protidique est beaucoup plus rapide qu'elle ne le serait lors de la ligature des deux uretères ou lors d'une néphrectomie double ; et d'autre part que cette énorme formation d'urée et de polypeptides s'accompagne d'une hypoprotéinémie. L'albuminurie peut cependant être nulle. Les auteurs sont alors tout naturellement conduits à invoquer des *troubles du métabolisme de l'Azote* avec dégradation des protides sériques par les diastases. LOEPER, puis JEANBRAU et CRISTOL mettent alors en évidence dans le sang des néphritiques des protéinases et des polypeptidases ; et FIESSINGER (68) montre qu'il y a parallélisme entre le taux des polypeptides et celui des ferments.

c) *Déviations de synthèse* (2). — Divers auteurs (METZGER (10), EHRSTROM (61)) ont pensé que l'hypoprotéinémie pouvait enfin être dûe à une déviation de synthèse dans les organes protéidoformateurs : troubles de synthèse ayant pour effet de déverser dans le torrent circulatoire des édifices protidiques plus labiles que les normaux. Différents auteurs ont cherché à les mettre en évidence par diverses techniques : cataphorèse (81), (96), (83), ultra-filtration (85), absorption de colorants (64), capacité-tampon (7), etc., et ont effectivement montré que, le plus souvent, les protides sont modifiés dans les néphrites.

Or, les courbes de coefficient-tampon viennent de montrer qu'ils le sont peu dans les néphrites subaiguës par rapport aux néphrites chroniques. Un tel résultat doit être rapproché de l'observation d'ALEXEIEFF (79), sur l'anémie dans la néphrite. Pour cet auteur, l'anémie brightique serait une anémie vraie due à l'intoxication de la moelle osseuse par les produits azotés ; et il montre que *ce n'est pas le degré d'azotémie, mais la durée de la*

(2) Dans d'autres affections, VLES et DE COULON avaient fait appel à une déviation de synthèse (82).

maladie qui provoque l'anémie. D'une façon analogue, nous pourrions faire l'hypothèse que les déchets azotés intoxiqueraient les organes générateurs des protides sériques, et que les synthèses se trouvant réalisées dans des conditions défectueuses, livreraient à la circulation des produits plus fragiles, plus facilement filtrables, et peut-être aussi susceptibles d'irriter l'épithélium rénal déjà lésé.

Comme dernier argument de déviation de synthèse des protides, nous avons étudié le sérum d'un néphritique chronique en poussée aiguë n° 105. Or, bien que les courbes du sérum total de deux prélèvements, l'un avant, l'autre après transfusion de 900 cm³ (répartis sur cinq jours), aient changé, les courbes des extraits acétoniques (fig. 12) se sont montrées identiques et anormales. *Le malade avait donc hydrolysé la soixantaine de grammes de protides transfusés pour les reformer à sa manière sur un plan dévié.*

De tels résultats avaient conduit CHAUMERLIAC, THIVOLLE et nous-même à nous demander si le mécanisme de l'oligurie terminale des néphrites ne devrait pas être à nouveau discuté. La brusquerie avec laquelle elle s'installe semble ne pas correspondre à une évolution aussi rapide des lésions anatomiques. D'ailleurs, soit au cours de décapsulations, alors que la diurèse est encore presque normale, soit au moment de la mort, qui peut survenir moins de quinze jours après, on n'a pas trouvé de grosses différences morphologiques du rein. Il reste donc à penser que ce sont les modifications physico-chimiques du sang, engendrées par la lésion rénale, qui empêchent la filtration au niveau d'un rein même légèrement atteint. Nous en étions arrivés à la conclusion que les efforts thérapeutiques devraient *tendre à ramener le sang à un état physico-chimique normal,* afin que la portion du parenchyme rénal encore fonctionnellement intacte puisse jouer son rôle avec efficacité. Ce résultat a pu être réalisé avec succès dans certaines phases de l'évolution des malades n^{os} 80 et 105. Cette conclusion n'est nullement en désaccord avec celle de CASTAIGNE et CHAUMERLIAC (84) sur l'importance capitale de la diurèse, et ne s'oppose en rien à la conclusion de JEANBRAU et CRISTOL (54).

Nous ne sommes de loin pas la première à signaler la nécessité de connaître la structure de protides dans les néphrites : depuis une dizaine d'années, des cliniciens des plus qualifiés (ABRAMI, etc.) ont proclamé que les dosages quantitatifs de

sérine et de globuline avaient donné tout ce qu'ils pouvaient, et que si l'on voulait avancer d'un pas de plus dans la compréhension des néphropathies, il fallait passer à des explorations qualitatives.

2° **Acidose.** — Il est classique de ne voir que deux facteurs responsables de l'acidose néphritique : la rétention d'acides (85), et un défaut de synthèse de l'ammoniaque ; accessoirement on a ainsi invoqué une déficience de bases qui provoquerait une « acidité » et non une acidose (RATHERY et DEROT) (42).

Ces théories ne sont pas toujours satisfaisantes : l'accord n'est pas fait sur la nature des acides retenus ; la considération de l'ammoniurèse conduit parfois à des résultats paradoxaux (86). Nous avons exposé plus haut (p. 57) la théorie de GLASS. La transformation des protides est donc capable de modifier les équilibres acido-basiques. Cette modification pourrait être d'ailleurs une fixation anormale de groupements sulfate ou phosphate.

En résumé, en nous ralliant à GLASS, le mécanisme de production de l'acidose serait d'accord avec l'observation de RATHERY et DEROT, à savoir que l'élévation de l'azotémie précède la baisse de la réserve alcaline ; et que cette dernière est un pronostic plus grave que la seule augmentation de l'urée. Dans un premier temps, les produits azotés non protidiques croîtraient, puis iraient intoxiquer les organes formateurs de protides sériques, dans un second temps, la synthèse des protides serait perturbée et l'acidose qui en résulterait serait la marque d'une atteinte plus profonde de l'organisme.

Il est à remarquer que les modifications observées par nous au voisinage de pH 6 portent sur les globulines, et semblent se raccorder aux modifications des complexes globulino-glucidiques observés par BIERRY dans les néphrites. Nos résultats sont donc bien d'accord avec ceux des différents auteurs. On peut ainsi conclure que *certains états d'acidose sont provoqués par des altérations des globulines.*

IV. — DEUX CAS D'HYPERTENSION

Pour terminer ce chapitre de néphrites, nous avons examiné le sérum de deux sujets hypertendus.

N° 101 : Madame Sch..., 51 ans. *Hypertension bénigne préménopausique* parfaitement tolérée sans signes d'insuffisance rénale. Urée, sérine, globuline, chlore, normaux (cf. tableau p. 78). Courbe de coefficient-tampon du sérum entier normale, quoique un peu décalée vers les pH bas, courbe d'extrait acétonique normale.

N° 104 : M. Var... 63 ans. *Hypertension maligne solitaire* au début. TA 20-10 ; pas de signes d'insuffisance rénale marquée, par de défaillance cardiaque et probablement pas de modifications hépatiques ; rythme respiratoire normal. La prise de sang est faite après une splanchnectomie double. Sérine et globuline normales (cf. tableau p. 78). Courbes CT du sérum entier et de l'extrait acétonique anormales, cette dernière se rapprochant de celle du sérum n° 58.

Il est à remarquer que les sujets atteints d'hypertension maligne meurent fréquemment d'urémie banale ; faut-il penser que l'extrait acétonique du malade n° 104 soit une indication du sens de l'évolution bien avant le stade d'urémie ?

Ces deux résultats s'opposent : dans l'hypertension bénigne, le sérum est resté normal, dans l'hypertension maligne, le sérum a été très modifié.

On sait qu'au cours des états tensionnels, les protides peuvent être perturbés (DUMAS) (87), mais l'augmentation de la tension entraîne surtout de grosses modifications des lipides (88). Ces deux cas, dans lesquels le quotient albumineux est d'ailleurs normal, et qui sont tout juste l'amorce d'un travail sur l'hypertension, sont insuffisants pour se prêter à une discussion.

SUR UN CAS DE NEPHROSE LIPOÏDIQUE

Nous donnons le résultat pour mémoire, nous avons déjà succinctement indiqué les problèmes qui se posent au sujet de cette affection. Notons aussi que ACHARD et PIETTRE (89) ont montré que non seulement la sérine, mais aussi la myxoprotéine pouvaient être abaissées dans cette affection.

N° 81 : enfant Cha... 7 ans. *Néphrose lipoïdique se compliquant de néphrite hydropigène secondaire.* Pour les dosages voir tableau p. 78 ; courbe de CT (fig. 22) effondrée, traduisant la baisse de la sérine.

CONCLUSION

Ces quelques exemples nous montrent que la courbe de coefficient-tampon n'est pas spécifique de telle ou telle affection, mais qu'elle est une *donnée générale de l'état des bicarbonates et des protides sériques.* Elle est *peu influencée* par les invasions brusques : *affections aiguës ou subaiguës;* mais elle l'est *très fortement* par certaines *affections chroniques :* la leucémie myéloïde, la leucémie lymphoïde et certaines néphrites chroniques en sont un exemple.

Alors que chez le normal la courbe de coefficient-tampon reste semblable à elle-même, chez le malade elle varie sans cesse au cours de l'affection, elle offre ainsi un procédé pour suivre l'évolution d'une maladie.

L'étude des diverses régions de pH de la courbe du sérum entier ou de celle de l'extrait acétonique permet de suivre les variations des différents constituants pendant cette évolution.

CHAPITRE VIII

CONCLUSIONS GENERALES

Disposant d'une méthode de mesure du pH pratique et rapide, nous avons pu explorer d'une façon beaucoup plus approfondie qu'on ne l'avait fait jusqu'à présent le coefficient-tampon du sérum dans la région physiologique (pH 7,35, débordée largement de pH 5 à pH 9).

Deux ordres de faits ont été mis en évidence : les uns relatifs à la *structure de la courbe de coefficient-tampon* elle-même, dans laquelle nous avons pu analyser le rôle de divers constituants ; les autres relatifs à la *comparaison des divers états pathologiques* dans lesquels nous avons précisé les variations du coefficient-tampon.

I. — STRUCTURE DES COURBES

1° Les sérums des *sujets normaux* montrent des courbes de coefficient-tampon qualitativement constantes, mais présentent des variations quantitatives individuelles, telles que peuvent le faire prévoir les variations physiologiques du taux des bicarbonates et des protides. Par contre, les *états morbides* modifient plus ou moins la courbe du sérum, et conduisent à une classification en deux types.

2° Il n'est pas impossible, dans des buts de commodité clinique, de substituer à l'étude du sérum celles du *liquide céphalorachidien* ou de *divers exsudats*, ces humeurs ayant des courbes de coefficient-tampon voisines de celles du sérum.

3° Lors d'une *leucocytolyse* importante, le sérum subit la *répercussion des globules blancs.* La composition de ceux-ci, déduite de la courbe de coefficient-tampon, se montre variable dans diverses leucémies.

4° Nous avons pu analyser dans la courbe de coefficient-tampon les rôles relatifs des bicarbonates et des protides. Les *globulines* et les *bicarbonates* ont des *pK* voisins, situés *au-dessous de pH 6,7 ; la protection contre l'acidose* est assurée au premier degré par la *sérine,* dont le *maximum d'effet tampon est exactement au pH physiologique du sang ;* la *protection contre l'alcalose* est réalisée par les *globules rouges.*

5° Dans la courbe du *sérum* entier, seul le rôle de la *sérine* est facilement discernable, mais celui des bicarbonates et celui des globulines sont confondus. Une technique supplémentaire, celle de l'*extrait acétonique,* permet, en isolant les protides, de déceler en outre dans le sérum l'existence de *complexes* dont la structure peut varier avec l'état pathologique.

6° *Certains états d'acidose* peuvent être provoqués par des *altérations des globulines.*

II. — COMPARAISON DE SERUMS PATHOLOGIQUES

Compte tenu de ces données, nous avons comparé des leucémies, dans lesquelles les modifications protidiques sont presque de règle ; des néphrites, où elles apparaissent parfois et où l'acidose est la complication fréquente ; et diverses autres affections, où leur changement n'a rien d'obligé. Ces comparaisons nous ont conduite aux conclusions générales suivantes :

1° Du point de vue de la *nature d'une affection,* le coefficient-tampon permet de distinguer entre *affections qui altèrent les protides,* et *affections qui les laissent peu changés.* L'étude du sérum entier suffit pour reconnaître les affections qui touchent la sérine ; celle de l'extrait acétonique est nécessaire pour atteindre les globulines.

2° Du point de vue de la *forme clinique* et de la *durée d'évolution de la maladie,* les *formes aiguës changent peu la courbe du sérum entier ; les perturbations importantes n'apparaissent qu'après un certain degré de chronicité.* L'étude du coefficient-

tampon permet ainsi de suivre les progrès d'une affection ou l'action d'un traitement thérapeutique, et dans certains cas elle peut conduire à un pronostic.

3° En vue des *applications*, le coefficient-tampon ne sera d'un emploi clinique pratique que le jour où nous pourrons en traduire les résultats par des *cotes numériques* indiquant par exemple la variation d'un complexe. L'interprétation d'une courbe d'ensemble demande en effet un trop long entraînement, et, dans le sérum entier, le trop grand nombre de substances qui tamponnent interdit une telle entreprise. Nous espérons pouvoir simplifier les choses et réaliser une technique plus élémentaire en poursuivant l'étude des extraits acétoniques.

Clermont-Ferrand, le 10 juillet 1942.

Vu :

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg,

André FORSTER.

Vu :

Le Président de Thèse,

Fred VLES.

Clermont-Ferrand, le 11 juillet 1942

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie, Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

A. DANJON.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Hans-Moser. — *Kolloïdchemische Beihefte* T. 25, p. 69 (1927).

(2) Eirich et Sinnreich. — *Biochem* S. T. 294, p. 261 (1937).

(3) Pauli et Walko. — *Phys. Chem.*

(4) Cohn. — *Physiological Reviews* T. 5, n° 3, p. 349 (1925).

(5) Van Slyke. — *J. of. biol. Chem.* T. 79, p. 769 (1928).

(6) Schultz et Ettisch. — *Zeit. f. Phys. Chem. T.* 164, n° 1-2, p. 97, (1933). Ettisch et Schultz. — *Biochem. Zeit.* T. 265, p. 338 (1933).

(7) Glass — *Le sang,* T. 11, p. 251 (1937).

(8) Piettre. — *Biochimie des protéines par la méthode à l'acétone,* Baillière, Paris (1937).

(9) Govaerts. — *Le fonctionnement du rein malade,* Masson, Paris (1936).

(10) H. Metzger. — *Recherches sur la constitution des protides du sérum à l'état normal et pathologique, Thèse Méd.* Strasbourg, (1932).

(11) Machebœuf et Tayeau. — *Bull. Soc. Chim. biol.* T. 23, n° 4-6, p. 196 (1941).

(12) F. Vles. — *Arch. Phys. biol.* T. XIII, n° 1, p. 13 (1936).

(13) F. Vles. — *Arch. Phys. biol.* T. VI, n° 2, p. 92 (1927).

(14) M. Gex. — *Arch. Phys. biol.* T. IX, n° 2, p. 110 (1931).

(15) F. Vles. — *Précis de Chimie-Physique,* Vigot, Paris (1929).

(16) Auerbach et Smolczyk. — *Zeitschr. f. Phys. Chem.,* T. 110, p. 65, (1924).

(17) M. Gex. — *Arch. Phys. biol.* T. X, n° 4, p. 257 (1933) ; *Bull. Ac. Med.* T. 121, n° 13, p. 525 (1939).

(18) Kolthoff et Howell Furman. — *Potentiometric titrations,* New-York, Wiley et sons, London, Chapmal et Hall (1931).

(19) J.-C. Vles. — *C. R. Ac. Sc.* T. 208, p. 950 (1939) ; *Propriétés physicochimiques de l'acide désoxycholique, Arch. Phys. biol.* T. XV, n° 2-3, p. 1 (1939).

(20) Okamoto. — Analysé dans le Sang, T. 11 (1937).

(21) Howe. — Physiol. Reviews, t. 5, n° 4, p. 439 (1925).

(22) M. Gex. — *C. R. Soc. biol.* T. XCVII, p. 1564 (1927).

(23) Merklen, Israel et Apffel. — *La Presse médicale,* n° 96, p. 1941 (1936).

(24) Leverton et Robert. — *Amer. Journ. of Med. Association,* T. 106, p. 1459 (1936).

(25) P. Cristol. — *Précis de Chimie biologique médicale,* Masson, Paris (1938).

(26) Fiessinger, Olivier et Herbain. — *Diagnostics biologiques* 4e édition, Maloine, Paris (1938).

(27) Polonovski. — *Eléments de biochimie médicale*, Masson, Paris, (1941).

(28) M. Gex et H. Schuhler. *C. R. Soc. Phys. biol. Fr.* T. XVI, n° 57 (1942).

(29) M. Gex. — *C. R. Ac. Sc.* T. 194, p. 316, 18 janvier 1932.

(30) P. Reiss et J. Roche. — *Arch. Phys. biol.* T. IX, n° 2, p. 77 (1931).

(31) Manzini. — *Arch. Phys. biol.* T. VIII, n° 3-4, p. 164 1930).

(32) Bernstein. — *Arch. Phys. biol.* T. VIII, n° 1, p. 23 (1930).

(33) Bezssonoff et Vertruyen. — *C. R. Soc. biol.* T. CXXVI, p. 1209 (1937).

(34) G. Achard. — *C. R. Soc. biol.* T. 121, n° 5, p. 478 (1936).

(35) Brocq-Rousseau et Roussel. — *Le sérum normal, propriétés physiologiques*, Masson, Paris (1939).

(36) Handbook *of Chemistry and Physics.* — 2e édition, p. 980, Chemical Rubbor publishing Co. Cleveland, Ohio, U.S.A. (1937).

(37) Bierry. — *C. R. Soc. Chim. Fr.* T. 24, n° 1, p. 1027 (1942).

(38) R. Waitz et M. Gex. — *Bull. Ac. Med.* T. 121, n° 13, p. 522 (1939).

(39) L. Thivolle, M. Gex, H. Schuhler et R. Waitz. — *C. R. Soc. Phys. biol. Fr,* T. XVI, n° 57, (1942).

(40) Ch. Achard et Ornstein. — *C. R. Soc. biol.* T. 104, p. 1219 (1930).

(41) Roch et Martin. — *Paris médical,* n° 42, p. 277.

(42) Rathery et Derot. — *L'insuffisance rénale, Congrès d'Evien de* 1933, p. 120, Masson Paris (1933).

(43) F. Vles. — *Les états physico-chimiques du sérum,* Masson, Paris (1939).

(44) F. Vles. — *Titres et travaux scientifiques,* Vigot, Paris (1931).

(45) Vles et De Coulon. — *Dix années de recherches relatives à une physico-chimie et cancer.* Arch. Phys. biol. T. XI, n° 1, p. 5 (1933).

(46) Mac Farlane. — *Biochem. Journ.* T. 29, p. 407, 660, 1175, 1209 (1935).

(47) Macheboeuf. — *Etat des lipides dans la matière vivante, actualité scientifique et industrielle,* n° 448, Hermann Paris (1936) ; Thèse ès-sciences, Paris (1928).

(48) Thivolle et Sonntag. — *Bull. Soc. biol.* n° 21, p. 1353, (1939).

(49) Cordebard. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* T. 23, p. 383 (1941).

(50) Dodel. — *Soc. des Sc. Méd.* de Clermont-Ferrand, séance du 30 mai 1942.

(51) Soerensen. — *C. R. Lab. Carlsberg.*

(52) Snapper. — *Maladies osseuses,* Masson, Paris (1938).

(53) G. Achard. — *C. R. Soc. Biol.* T. 121, p. 481 (1936).

(54) Jeanbrau et Cristol. — *Influence de l'imperméabilité rénale sur les métabolisme endogènes chez les néphritiques.* L'insuffisance rénale, Congrès d'Evian 1933, p. 273, Masson, Paris (1933).

(55) B. Delage. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* T. XVIII, n° 7-8, p. 1304 (1936).

(56) Moll. — *Hofm Beitr.* T. 4, p. 563 (1904).

(57) Bergauer. — *Bull. Soc. Chim. biol.* t. 1, n° 4, p. 576 (1928).

(58) A. Roche et Bracco. — *Bull. Soc. Chim. biol.* T. XVI, n° 9, p. 1479, (1934) ; Roche et Marquet. — *C. R. Soc. Biol.* p. 1147, (1935).

(59) Douris. — *Guide pratique pour l'examen et l'analyse du sang,* 2e édition, Vigot, Paris (1939).

(60) *Encyclopédie Médico-Chirurgicale,* Paris (1937).

(61) Ehrstrom. — *Acta Med. Scandinavica,* T. XCI, n° 1-2, p. 183 (1937).

(62) Magnus-Levy. — *Zeitschr. f. Klin. Med.* T. 126, p. 108 (1933).

(63) F. Vles. — *Arch. Phys. biol.* t. 7, suppl. 5, p. 1 (1929).

(64) Ehrstrom. — *Acta Med. Scandinavica.* T. XCI, n° 1-2, p. 191 (1937).

(65) Elford, Grabar et Fischer. — *Biochem. Journ.* T. XXX, p. 92 (1936) ; Grabar et J. Weill. — *C. R. Soc. Biol.* T. 104, p. 402 (1930).

(66) Nicolajew. — *Le Sang,* T. 11, p. 271 (1937).

(67) R. Waitz et M. Gex. — *C. R. Soc. Phys. biol. Fr.* T. XVI, n° 53, p. 21 (1942) ; M. Gex et R. Waitz. — *ibid* p. 22.

(68) Fiessinger. — *Le Sang,* T. 11, p. 319 (1937).

(69) Pyeng Ray Pak. — *Jap. Journ. of Med. Sc.* 28e *Congrès annuel Jap. Soc. of Int. Med.* p. 130 (1937).

(70) Gros. — *Dtsch. Arch. Klin. Med.* T. 177, p. 470 (1935).

(70 *b*) Keilhack. — *Folia Haematol.* T. 55 p. 406 (1936).

(71) Bing et Plum. — in Bing. *Acta Med. Scandinavica,* T. X, vol. XCI, n° 3, p. 336 (1937).

(72) Albertini, Gasser et Vuhrmann. — *Folia Haematol,* T. 54, n° 2-3, p. 217 (1936), *in le Sang* T. 11, n° 1, p. 38 (1937).

(73) Ducuing, Miletzky et Marques. — *Le Sang,* T. 2, n° 4-5, p. 483 (1937).

(74) Loeper et Mozziconacci. — *Bull. Soc. Med. Hôpitaux de Paris,* 3e série, n° 32, p. 828 (1942), séance du 5 décembre 1941.

(75) P. Merklen et R. Waitz. — *Atlas d'hématologie,* Maloine, Paris (1938).

(76) Poumailloux. — *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (60), facs. 13030, p. 7 (1937).

(77) Vles et de Coulon. Voir In Vles, Tatar et Bessieres. — *C. R. Soc. Phys. biol. Fr.* T. XVI, n° 52, p. (1941).

(78) J. Chaumerliac, M. Gex et L. Thivolle. — *C. R. Soc. Phys. biol.* T. XVI, n° 56, p. (1942).

(79) Alexeieff. — *Le Sang,* T. 11, n° 9, p. 972 (1937).

(80) Bierry et Rathery. — *Introduction à la physiologie des sucres,* Baillière, Paris (1935).

(81) Florence et Vincent. — *Arch. Phys. biol.* T. XIII, n° 3-4, p. 354 (1936).

(82) Vles et De coulon. — *Arch. Phys. biol.* T. XI, n° 1, p. 5 (1933).

(83) Vles et De coulon. — *Arch. Phys. biol.* T. 5, n° 3, p. 161 (1927).

(84) Castaigne et Chaumerliac. — *L'insuffisance rénale, Congrès d'Evian de* 1933, p. 1, Masson, Paris (1933).

(85) Ambard et Schmidt. — *La réserve alcaline,* Doin, Paris (1928).

(86) Polonovski. — *Congrès de la diurèse, Vittel mai* 1939, Brulliard, Saint-Dizier (1939).

(87) Dumas, Gardese, Badinaud. — *C. R. Soc. Biol.* T. 104, p. 1006 (1930).

(88) Carriere, Huriez, Seme. — R. C. in Gaz Hôp. n° 2, p. 21 (1936).

(89) Ch. Achard et Piettre. — *C. R. Soc. Biol.* T. 104, p. 49 (1930).

(90) Linder, Lundsgaard et Van Slyke. — *R. C. Gaz Hôp.* n° 2, p. 21 (1936).

(91) M. Gex et L. Thivolle. — *R. C. Soc. Phys. biol. Fr.* T. XVI, n° 54, p. 31 (1942).

(92) J. Roche, J. Olmer et L. Samuel. — *Bull. Soc. Chim. biol.* T. 21, p. (1939).

(93) D. Vincent. — *Recherches sur les protides du sérum et de l'urine.* Thèse Med. Lyon (1937).

(94) M. Giraud. — *Etude spectrale dans l'ultraviolet du sérum sanguin humain à l'état normal et pathologique.* Thèse Med. Lyon (1942).

(95) Cambier. — *C. R. Soc. Biol.* T. 101, p. 944 (1929).

(96) J. Chaumerliac. — *Recherches sur quelques propriétés physico-chimiques du sang chez les néphritiques et les hypertendus.* Thèse Med. Strasbourg (1929).

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS 11

INTRODUCTION 13

CHAPITRE I. — HISTORIQUE

I. *COEFFICIENT-TAMPON DU SERUM TOTAL* 15

II. *COEFFICIENT-TAMPON DES PROTIDES SERIQUES* 17

1. Recherches théoriques 17
2. Applications à la pathologie 18
3. Morbidité et modification des protides sériques .. 19
4. Conclusions. — Plan du présent travail 20

CHAPITRE II. — TECHNIQUE

I. *RECOLTE DU SERUM* 23

II. *COURBE DE NEUTRALISATION* 23

1. Principe 23
2. Matériel réactif 24
3. Mode opératoire 25
4. Précautions particulières relatives à la courbe de neutralisation du sérum et de divers autres produits biologiques 25

III. *CALCUL DE LA COURBE DE COEFFICIENT-TAMPON .. INTERET ANALYTIQUE DE LA COURBE DE COEFFICIENT-TAMPON* 27

CHAPITRE III. — DESCRIPTION ET CLASSIFICATION DES COURBES DE COEFFICIENT-TAMPON DU SERUM. — COMPARAISON AVEC DIVERSES HUMEURS DERIVEES DU SERUM ET LES ELEMENTS DU SANG

I. *DESCRIPTION ET CLASSIFICATION DES COURBES DE COEFFICIENT-TAMPON DU SERUM* 31

1. Courbe de coefficient-tampon du sérum normal .. 31
2. Courbe de coefficient-tampon de sérums pathologiques 32

II. *HUMEURS DIVERSES DERIVEES DU SERUM* 34

1. Sérum dilué 35
2. Liquide céphalo-rachidien 35
3. Exsudats, transsudats 35
4. Corps vitré 36

III. *ELEMENTS FIGURES DU SERUM* 36

1. Hématies 36
2. Globules blancs 37

Conclusion 38

CHAPITRE IV. — COURBE DE COEFFICIENT-TAMPON ET COMPOSITION CHIMIQUE DU SERUM

I. *BICARBONATES* 39
1. Bicarbonates in vitro 39
2. Bicarbonates in vivo 40
3. Rôle de l'urée et du chlore 43
II. *PROTIDES* 44
1. Courbe de coefficient-tampon du sérum entier et dosages de sérine et de globuline 45
2. Protides précipités au sulfate d'Ammonium 4
3. Protides précipités à l'acétone 49
III. *VIEILLISSEMENTS DU SERUM. — RESULTATS GENERAUX* 51

CHAPITRE V. — APPLICATIONS CLINIQUES. — DONNEES GENERALES

I. *VARIATION DES PROTIDES* 55
1. Variations quantitatives 55
2. Origine des protides plasmatiques 56
3. Mise en évidence des complexes anormaux par des méthodes cliniques 57

CHAPITRE VI. — APPLICATIONS CLINIQUES. — II. LEUCEMIES ET MALADIES SANGUINES

I. *CARACTERES DE LA COURBE DE COEFFICIENT-TAMPON DES LEUCEMIQUES* 61
II. *TENTAVIVES DE PRONOSTIC AU MOYEN DE LA COURBE DE COEFFICIENT-TAMPON ET DU GRAPHIQUE HAUTEUR DE B2. Y POUVOIR TAMPON GLOBAL* 65
1. Leucémies et maladie de Hodgkin à la phase terminale 66
2. Comparaison d'un malade à lui-même 66
3. Opposition de la maladie de Biermer et de l'ulcus gastroduodénal 68
Conclusion 71

CHAPITRE VII. — APPLICATIONS CLINIQUES. — III. NEPHRITES

I. *AFFECTIONS AIGUES ET SUBAIGUES* 73
II. *COURBES DE COEFFICIENT-TAMPON DES NEPHRITES CHRONIQUES* 75
III. *DONNEES GENERALES SUR LES MODIFICATIONS SERIQUES DANS LES NEPHRITES* 79
1. Modifications protidiques 79
2. Acidose 82
IV. *DEUX CAS D'HYPERTENSION* 83
V. *UN CAS DE NEPHROSE LIPOIDIQUE* 83

CHAPITRE VIII. — CONCLUSIONS GENERALES

I. *STRUCTURE DES COURBES* 85
II. *COMPARAISON DES SERUMS PATHOLOGIQUES* 86

BIBLIOGRAPHIE 89

IMPRIMERIES MONT-LOUIS
Clermont-Ferrand - Paris
G. 3996 (150) — 24-6-42